

VITAMIN D ANALOGUES**Publication number:** WO0026167**Publication date:** 2000-05-11**Inventor:** BERNARDON JEAN-MICHEL (FR)**Applicant:** GALDERMA RES & DEV (FR); BERNARDON JEAN MICHEL (FR)**Classification:****- International:**

A61K8/67; A61K8/00; A61K8/06; A61K8/24; A61K8/33;
A61K8/36; A61K8/365; A61K8/37; A61K8/41;
A61K8/46; A61K8/72; A61K8/86; A61K8/92;
A61K31/047; A61K31/065; A61K31/085; A61K31/095;
A61K31/136; A61K31/137; A61P3/10; A61P3/14;
A61P11/06; A61P13/12; A61P17/00; A61P17/02;
A61P17/04; A61P17/06; A61P17/08; A61P17/16;
A61P19/02; A61P19/08; A61P19/10; A61P21/00;
A61P27/02; A61P31/12; A61P35/00; A61P35/02;
A61P37/02; A61Q19/08; C07C33/26; C07C33/28;
C07C33/30; C07C39/15; C07C39/21; C07C43/166;
C07C43/178; C07C43/23; C07C217/86; A61K8/30;
A61K8/00; A61K8/04; A61K8/19; A61K8/72; A61K8/92;
A61K31/045; A61K31/075; A61K31/095; A61K31/136;
A61K31/137; A61P3/00; A61P11/00; A61P13/00;
A61P17/00; A61P19/00; A61P21/00; A61P27/00;
A61P31/00; A61P35/00; A61P37/00; A61Q19/08;
C07C33/00; C07C39/00; C07C43/00; C07C217/00;
(IPC1-7): C07C39/21; A61K7/48; A61K31/045;
A61K31/05; A61K31/075; A61K31/085; C07C33/26;
C07C33/28; C07C39/15; C07C43/166; C07C43/23;
C07C217/86

- European: C07C33/26; C07C33/28; C07C39/15; C07C39/21;
C07C43/178P; C07C43/23**Application number:** WO1999FR02637 19991028**Priority number(s):** FR19980013747 19981102**Also published as:**

EP1124779 (A1)
US6689922 (B1)
JP2006028185 (A)
FR2785284 (A1)
EP1124779 (A0)

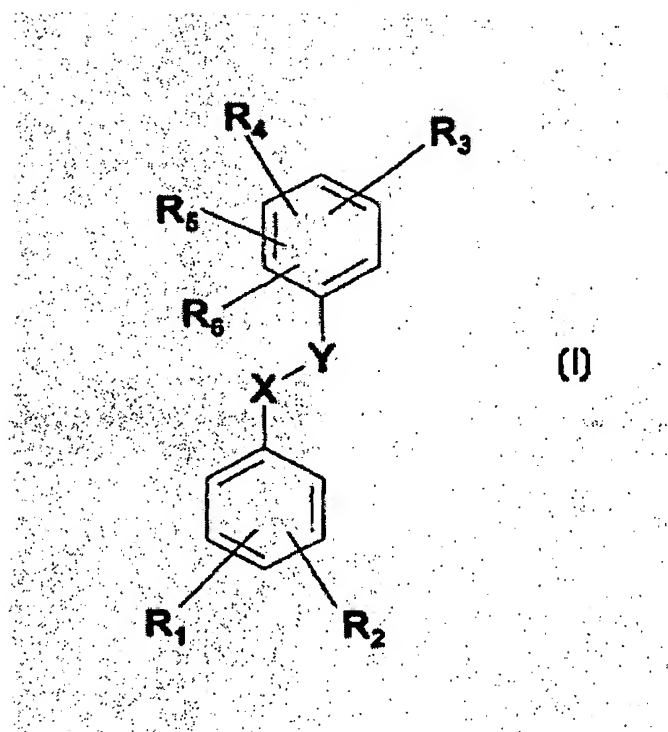
more >>

Cited documents:

EP0776881
EP0850909

Report a data error here**Abstract of WO0026167**

The invention concerns novel bi-aromatic compounds of general formula (I) and the method for preparing them, and their use in pharmaceutical compositions for use in human or veterinary medicine (in dermatology, in cancerology, and in the field of autoimmune diseases and that of organ or tissue transplants in particular), or further still in cosmetic compositions.



Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

Family list33 family members for: **WO0026167**

Derived from 27 applications



- 1 **VITAMIN D-ANALOGA**
Inventor: BERNARDON JEAN-MICHEL (FR) **Applicant:** GALDERMA RES & DEV (FR)
EC: C07C33/26; C07C33/28; (+4) **IPC:** A61K8/67; A61K8/00; A61K8/06 (+79)
Publication info: **AT288410T T** - 2005-02-15
- 2 **Vitamin D analogues**
Inventor: BERNARDON JEAN-MICHEL **Applicant:** GALDERMA RES AND DEV S N C
EC: C07C33/26; C07C33/28; (+4) **IPC:** A61K8/67; A61K8/00; A61K8/06 (+83)
Publication info: **AU762056B B2** - 2003-06-19
- 3 **Vitamin d analogues**
Inventor: BERNARDON JEAN-MICHEL **Applicant:** GALDERMA RES & DEV
EC: C07C33/26; C07C33/28; (+4) **IPC:** A61K8/67; A61K8/00; A61K8/06 (+83)
Publication info: **AU6347699 A** - 2000-05-22
- 4 **ANALOGUES DE LA VITAMINE D**
Inventor: BERNARDON JEAN-MICHEL **Applicant:** GALDERMA RES & DEV (FR)
EC: C07C33/26; C07C33/28; (+4) **IPC:** A61K8/67; A61K8/00; A61K8/06 (+83)
Publication info: **BR9915247 A** - 2001-10-30
- 5 **VITAMIN D ANALOGUES**
Inventor: BERNARDON JEAN-MICHEL (FR) **Applicant:** GALDERMA RES & DEV (FR)
EC: C07C33/26; C07C33/28; (+4) **IPC:** A61K8/67; A61K8/00; A61K8/06 (+83)
Publication info: **CA2348725 A1** - 2000-05-11
CA2348725 C - 2007-04-17
- 6 **Vitamin D analogues**
Inventor: BERNARDON J-M (FR) **Applicant:** GALDERMA RES & DEV (FR)
EC: C07C33/26; C07C33/28; (+4) **IPC:** A61K8/67; A61K8/00; A61K8/06 (+80)
Publication info: **CN1282636C C** - 2006-11-01
CN1332711 A - 2002-01-23
- 7 **VITAMIN D-ANALOGA**
Inventor: BERNARDON JEAN-MICHEL (FR) **Applicant:** GALDERMA RES & DEV (FR)
EC: C07C33/26; C07C33/28; (+4) **IPC:** A61K8/67; A61K8/00; A61K8/06 (+83)
Publication info: **DE69923573D D1** - 2005-03-10
- 8 **VITAMIN D-ANALOGA**
Inventor: BERNARDON JEAN-MICHEL (FR) **Applicant:** GALDERMA RES & DEV (FR)
EC: C07C33/26; C07C33/28; (+4) **IPC:** A61K8/67; A61K8/00; A61K8/06 (+74)
Publication info: **DE69923573T T2** - 2006-01-05
- 9 **ANALOGUES DE LA VITAMINE D**
Inventor: BERNARDON JEAN-MICHEL (FR) **Applicant:** GALDERMA RES & DEV (FR)
EC: C07C33/26; C07C33/28; (+4) **IPC:** A61K8/67; A61K8/00; A61K8/06 (+83)
Publication info: **DK1124779T T3** - 2005-06-06
- 10 **VITAMIN D ANALOGUES**
Inventor: BERNARDON JEAN-MICHEL (FR) **Applicant:** GALDERMA RES & DEV (FR)
EC: C07C33/26; C07C33/28; (+4) **IPC:** A61K8/67; A61K8/00; A61K8/06 (+83)
Publication info: **EP1124779 A1** - 2001-08-22
EP1124779 B1 - 2005-02-02
- 11 **ANALOGUES DE LA VITAMINE D**
Inventor: BERNARDON JEAN-MICHEL (FR) **Applicant:** GALDERMA RES & DEV

- EC: C07C33/26; C07C33/28; (+4) IPC: **A61K8/67; A61K8/00; A61K8/06** (+83)
Publication info: **ES2237947T T3** - 2005-08-01
- 12 ANALOGUES DE LA VITAMINE D**
Inventor: BERNARDON JEAN MICHEL Applicant: GALDERMA RES & DEV (FR)
EC: C07C33/26; C07C33/28; (+4) IPC: **A61K8/67; A61K8/00; A61K8/06** (+75)
Publication info: **FR2785284 A1** - 2000-05-05
 FR2785284 B1 - 2000-12-01
- 13 Vitamin d analogues**
Inventor: BERNARDON JEAN-MICHEL Applicant: GALDERMA RES & DEV (FR)
EC: C07C33/26; C07C33/28; (+4) IPC: **A61K8/67; A61K8/00; A61K8/06** (+75)
Publication info: **HK1043588 A1** - 2007-06-15
- 14 VITAMIN D ANALOGUES, PREPARATION THEREOF, PHARMACEUTICAL AND COSMETIC COMPOSITIONS CONTAINING THEM**
Inventor: BERNARDON JEAN-MICHEL (FR) Applicant: GALDERMA RES & DEV (FR)
EC: C07C33/26; C07C33/28; (+4) IPC: **A61K8/67; A61K8/00; A61K8/06** (+72)
Publication info: **HU0104195 A2** - 2002-03-28
- 15 No title available**
Inventor: Applicant:
EC: IPC:
Publication info: **IL142759D D0** - 2002-03-10

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Family list33 family members for: **WO0026167**

Derived from 27 applications



- 16 ANALOGUES DE LA VITAMINE D**
Inventor:
EC: C07C33/26; C07C33/28; (+4)
Publication info: **JP3869658B2 B2** - 2007-01-17
JP2002528523T T - 2002-09-03
Applicant:
IPC: (IPC1-7): C07C33/30; A61K7/00; A61K31/065 (+27)
- 17 VITAMIN D ANALOG**
Inventor: BERNARDON JEAN MICHEL
EC: C07C33/26; C07C33/28; (+4)
Publication info: **JP2006028185 A** - 2006-02-02
Applicant: GALDERMA RES & DEV
IPC: **A61K8/67; C07C33/26; A61K8/00** (+93)
- 18 VITAMIN D ANALOGUES**
Inventor: BERNARDON JEAN MICHEL (FR)
EC: C07C33/26; C07C33/28; (+4)
Publication info: **KR20050047142 A** - 2005-05-19
Applicant: GALDERMA RES & DEV (FR)
IPC: **A61K8/67; A61K8/00; A61K8/06** (+75)
- 19 ANALOGUES DE LA VITAMINE D**
Inventor: BERNARDON JEAN MICHEL (FR)
EC: C07C33/26; C07C33/28; (+4)
Publication info: **NO20012116 A** - 2001-07-02
NO20012116D D0 - 2001-04-27
Applicant: GALDERMA RES & DEV (FR)
IPC: **A61K8/67; A61K8/00; A61K8/06** (+75)
- 20 Vitamin D analogues**
Inventor: BERNARDON JEAN-MICHEL
EC: C07C33/26; C07C33/28; (+4)
Publication info: **NZ511239 A** - 2003-11-28
Applicant: GALDERMA RES & DEV S
IPC: **A61K8/67; A61K8/00; A61K8/06** (+83)
- 21 VITAMIN D ANALOGUES**
Inventor: BERNARDON JEAN-MICHEL (FR)
EC: C07C33/26; C07C33/28; (+4)
Publication info: **PL347548 A1** - 2002-04-08
Applicant: GALDERMA RES & DEV (FR)
IPC: **A61K8/67; A61K8/00; A61K8/06** (+76)
- 22 ANALOGUES DE LA VITAMINE D**
Inventor: BERNARDON JEAN-MICHEL (FR)
EC: C07C33/26; C07C33/28; (+4)
Publication info: **PT1124779T T** - 2005-06-30
Applicant: GALDERMA RES & DEV (FR)
IPC: **A61K8/67; A61K8/00; A61K8/06** (+83)
- 23 BIAROMATIC COMPOUNDS, PHARMACEUTICAL AND COSMETIC COMPOSITIONS**
Inventor: BERNARDON ZHAN-MISHEL (FR)
EC: C07C33/26; C07C33/28; (+4)
Publication info: **RU2208601 C2** - 2003-07-20
Applicant: GALDERMA RESERCH EHND DEV S N (FR)
IPC: **A61K8/67; A61K8/00; A61K8/06** (+82)
- 24 Analogues of vitamin D**
Inventor: BERNARDON JEAN-MICHEL (FR)
EC: C07C33/26; C07C33/28; (+4)
Publication info: **TW242001B B** - 2005-10-21
Applicant: GALDERMA RES & DEV (FR)
IPC: **A61K8/67; A61K8/00; A61K8/06** (+74)
- 25 Vitamin D analogues**
Inventor: BERNARDON JEAN-MICHEL (FR)
EC: C07C33/26; C07C33/28; (+4)
Publication info: **US6689922 B1** - 2004-02-10
Applicant: GALDERMA RES & DEV (FR)
IPC: **A61K8/67; A61K8/00; A61K8/06** (+72)
- 26 VITAMIN D ANALOGUES**

Inventor: BERNARDON JEAN-MICHEL (FR)**Applicant:** GALDERMA RES & DEV (FR);
BERNARDON JEAN MICHEL (FR)**EC:** C07C33/26; C07C33/28; (+4)**IPC:** A61K8/67; A61K8/00; A61K8/06 (+83)**Publication info:** WO0026167 A1 - 2000-05-11**27 Vitamin D Analogues.****Inventor:** BERNARDON JEAN-MICHEL**Applicant:** GALDERMA RES & DEV**EC:** C07C33/26; C07C33/28; (+4)**IPC:** A61K8/67; A61K8/00; A61K8/06 (+73)**Publication info:** ZA200103186 A - 2001-11-22

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁷ : C07C 39/21, 33/26, 33/28, 39/15, 43/166, 43/23, 217/86, A61K 31/05, 31/045, 31/075, 31/085, 7/48</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 00/26167</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02637</p> <p>(22) Date de dépôt international: 28 octobre 1999 (28.10.99)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 98/13747 2 novembre 1998 (02.11.98) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, S.N.C. [FR/FR]; 635, route des Lucioles, Sophia Antipolis, F-06560 Valbonne (FR).</p> <p>(72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): BERNARDON, Jean-Michel [FR/FR]; 21, chemin Plan Bergier, F-06650 Le Rouret (FR).</p> <p>(74) Mandataire: ANDRAL, Christophe; L'Oréal - D.P.I., 6, rue Bertrand Sincholle, F-92585 Clichy Cedex (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>

(54) Title: VITAMIN D ANALOGUES

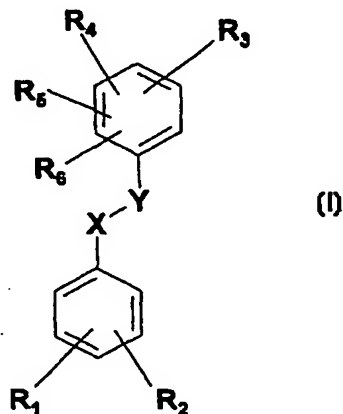
(54) Titre: ANALOGUES DE LA VITAMINE D

(57) Abstract

The invention concerns novel bi-aromatic compounds of general formula (I) and the method for preparing them, and their use in pharmaceutical compositions for use in human or veterinary medicine (in dermatology, in cancerology, and in the field of autoimmune diseases and that of organ or tissue transplants in particular), or further still in cosmetic compositions.

(57) Abrégé

L'invention concerne de nouveaux composés bi-aromatiques qui présentent la formule générale (I) ainsi que comme leur méthode de préparation, et leur utilisation dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire (en dermatologie, en cancérologie, ainsi que dans le domaine des maladies auto-immunes et celui des transplantations d'organes ou de tissus notamment), ou bien encore dans des compositions cosmétiques.



UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Analogues de la Vitamine D

L'invention concerne, à titre de produits industriels nouveaux et utiles, des composés bi-
5 aromatiques analogues de la vitamine D. Elle concerne également leur procédé de préparation
et leur utilisation dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine
humaine ou vétérinaire, ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

Les composés selon l'invention ont une activité marquée dans les domaines de la prolifération
10 et de la différenciation cellulaire et trouvent des applications plus particulièrement dans le
traitement topique et systémique des affections dermatologiques (ou autres) liées à un
désordre de la kératinisation, des affections à composante inflammatoire et/ou
immunoallergique et de l'hyperprolifération des tissus d'origine ectodermique (peau,
épithélium...), qu'elle soit bénigne ou maligne. Ces composés peuvent en outre être utilisés
15 pour lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique et
traiter les troubles de la cicatrisation.

On peut également utiliser les composés selon l'invention dans des compositions cosmétiques
pour l'hygiène corporelle et capillaire.

20

La vitamine D est une vitamine essentielle pour la prévention et le traitement des défauts de
minéralisation du cartilage (rachitisme), et de l'os (ostéomalacie), et même de certaines formes
d'ostéoporose chez le sujet âgé. Mais, il est maintenant admis que ses fonctions s'étendent
bien au delà de la régulation du métabolisme osseux et de l'homéostasie calcique. Parmi
25 celles-ci, peuvent être citées ses actions sur la prolifération et sur la différenciation cellulaire
et le contrôle des défenses immunitaires. Leur découverte a ouvert la voie à de nouvelles
approches thérapeutiques en dermatologie, cancérologie, ainsi que dans le domaine des
maladies auto-immunes et celui des transplantations d'organes ou de tissus.

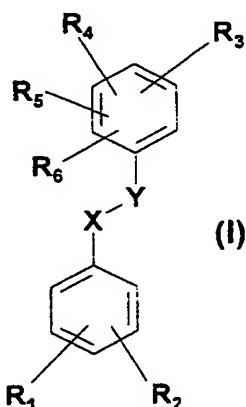
30 Un apport thérapeutique efficace s'est longtemps heurté à la toxicité de cette vitamine
(hypercalcémie parfois mortelle). Actuellement, des analogues structuraux de la vitamine D

sont synthétisés, dont certains ne conservent que les propriétés différenciatrices et n'ont pas d'action sur le métabolisme calcique.

C'est un des buts de la présente invention de proposer de nouveaux composés analogues structuraux de la vitamine D qui montrent une activité sélective sur la prolifération et sur la différenciation cellulaire sans présenter de caractère hypercalcimiant.

Un autre but de la présente invention est de proposer de nouveaux composés analogues de la vitamine D qui soient plus facilement synthétisables et donc plus économiques par rapport à ce qui était connu antérieurement.

Ainsi, la présente invention concerne des composés qui peuvent être représentés par la formule générale (I) suivante :



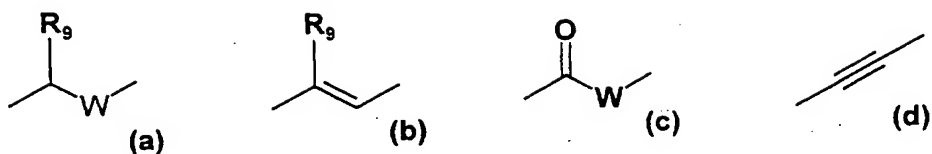
dans laquelle:

- R_1 représente un atome d'hydrogène, un radical méthyl ou un radical $-(CH_2)_n-OR_7$,

- R_2 représente un radical $-(CH_2)_n-OR_8$,

n , R_7 et R_8 ayant les significations données ci-après,

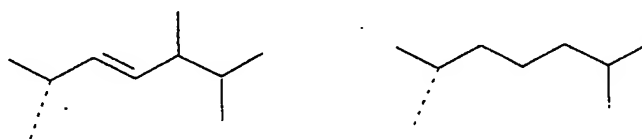
- $X-Y$ représente une liaison choisie parmi les liaisons de formules (a) à (d) suivantes pouvant être lues de gauche à droite ou inversement :



5

R_9 et W ayant les significations données ci-après,

- R_9 représente la chaîne de la vitamine D₂ ou de la Vitamine D₃.



10

les traits en pointillés représentent la liaison reliant la chaîne au cycle benzénique représenté sur la figure (I),

15

ou R_9 représente une chaîne ayant de 4 à 8 atomes de carbone substituée par un ou plusieurs groupements hydroxyles, les groupements hydroxyles pouvant être protégés sous forme d'acétoxy, de méthoxy ou d'éthoxy, de triméthylsilyloxy, de tertibutyldiméthylsilyloxy, de tétrahydropyranyloxy et éventuellement en outre :

20

- substituée par un ou plusieurs groupements alkyles inférieurs ou cycloalkyles et/ou

- substituée par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou

25

- substituée par un ou plusieurs groupements CF₃ et/ou

- dans laquelle un ou plusieurs atomes de carbone de la chaîne sont remplacés par un ou plusieurs atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, les atomes d'azote pouvant éventuellement être substitués par des radicaux alkyle inférieur et/ou

5 - dans laquelle une ou plusieurs liaisons simples de la chaîne sont remplacées par une ou plusieurs liaisons doubles et/ou triples,

- R₃ étant positionné sur le cycle benzénique en *para* ou *méta* de la liaison X-Y,

10 - R₄, R₅ et R₆, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un atome d'halogène, un radical -OR₁₀, un radical polyéther, ...

R₁₀ ayant la signification donnée ci-après,

- n étant 0,1 ou 2,

15

- R₇ et R₈ identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical acétyle, un radical triméthylsilyle, un radical tertibutyldiméthylsilyle, un radical tétrahydropyranyle,

20

- R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

- W représente un atome d'oxygène, de soufre, un radical -CH₂- ou un radical -NH- pouvant éventuellement être substitué par un radical alkyle inférieur,

25

-R₁₀ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

L'invention vise également les isomères optiques et géométriques desdits composés de formule (I) ainsi que leurs sels dans le cas où X-Y représentent une liaison de formule (a) et W représente un radical -NH- éventuellement substitué par un radical alkyle inférieur.

30

Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels, par addition d'un acide, il s'agit de sels pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables obtenus par

addition d'un acide minéral ou organique, en particulier l'acide chlorhydrique, sulfurique, acétique, fumarique, hémisuccinique, maléique et mandélique.

Selon la présente invention on entend par radical alkyle inférieur, un radical linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, et de préférence, les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, tertibutyle et hexyle.

Par radical cycloalkyle, on entend un radical alcane cyclique ou polycyclique contenant de 3 à 10 atomes de carbone. De préférence le radical cycloalkyle est choisi parmi un radical adamantyle ou un radical 1-méthylcyclohexyle.

10

Par atome d'halogène, on entend de préférence un atome de fluor, de chlore et de brome.

Par radical polyéther, on entend un radical ayant de 2 à 5 atomes de carbone interrompu par au moins deux atomes d'oxygène tels que les radicaux méthoxyméthoxy, méthoxyéthoxy et méthoxyéthoxyméthoxy.

15

Parmi les composés de formule (I) rentrant dans le cadre de la présente invention, on peut notamment citer les suivants :

- 3-hydroxyméthyl-5-{2-[3-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-phenol,
- 20 3-hydroxyméthyl-5-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-phenol,
- 3-[3-(5-hydroxy-1,5-diméthyl-hexyl)-phénoxyméthyl]-5-hydroxyméthyl-phenol,
- 6-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol,
- 6-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-2-méthyl-hexan-2-ol,
- 6-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-phényl]-2-méthyl-heptan-2-ol,
- 25 7-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-phényl]-3-éthyl-octan-3-ol,
- 5-{2-[4-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol,
- 5-{2-[4-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-éthyl}-benzène-1,3 diol,
- 5-{2-[4-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]vinyl}-benzene-1,3-diol,
- 5-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-benzene-1,3-diol,
- 30 5-{2-[4-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-éthyl}-benzène-1,3-diol,
- 5-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-éthyl}-benzène-1,3-diol,

- 2-hydroxyméthyl-4-{2-[3-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-phenol,
 2-hydroxyméthyl-4-{2-[4-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-phénol,
 2-hydroxyméthyl-4-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-phénol,
 2-hydroxyméthyl-4-{2-[4-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-phénol,
 5 2-hydroxyméthyl-4-{2-[3-(5-hydroxy-5-méthyl-heptyl)-phényl]-éthyl}-phénol,
 2-hydroxyméthyl-4-{2-[4-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-éthyl}-phénol,
 2-hydroxyméthyl-4-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-éthyl}-phénol,
 2-hydroxyméthyl-4-{2-[4-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-éthyl}-phénol,
 2-hydroxyméthyl-5-{2-[4-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-phénol,
 10 6-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-2-méthyl-heptan-2-ol,
 4-[3-(5-hydroxy-1,5-diméthyl-hexyl)-phénoxyméthyl]-2-hydroxyméthyl-phenol,
 6-{3-[2-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-hexan-2-ol,
 7-{4-[2-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-heptan-2-ol,
 6-{4-[2-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-hexan-2-ol,
 15 5-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-1-méthyl-vinyl}-benzène-1,3-diol,
 5-{2-[3-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol,
 5-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phénoxyméthyl]-benzène-1,3-diol,
 5-{2-[3-(7-hydroxy-7-méthyl-oct-1-enyl)-phényl]-vinyl}-benzene-1,3-diol,
 5-{2-[3-(7-hydroxy-7-méthyl-octyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol,
 20 4-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,2-diol,
 3-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-phénol,
 6-{3-[2-(3,5-bis-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-hexan-2-ol,
 3-{2-[3-(7-hydroxy-7-méthyl-octyl)-phényl]-vinyl}-phénol,
 7-{3-[2-(3,5-bis-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-heptan-2-ol,
 25 7-{3-[2-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-heptan-2-ol,
 7-{3-[2-(4-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-heptan-2-ol,
 4-{2-[3-(7-hydroxy-7-méthyl-oct-1-enyl)-phényl]-vinyl}-benzene-1,2-diol,
 7-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phényléthynyl)-phényl]-2-méthyl-heptan-2-ol,
 5-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-hept-1-enyl)-phényl]-vinyl}-benzene-1,3-diol,
 30 5-{2-[3-(7-éthyl-7-hydroxy-non-1-enyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol,
 5-{2-[3-(7-hydroxy-1-méthoxy-1,7-diméthyl-octyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol,
 5-{2-[3-(6-hydroxy-1-méthoxy-1,6-diméthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol,

- 5- $\{2-[3-(5\text{-hydroxy-pentyl})\text{-phényl}]\text{-vinyl}\}$ -benzène-1,3-diol,
 5- $\{2-[3-(5\text{-hydroxy-6-méthyl-heptyl})\text{-phényl}]\text{-vinyl}\}$ -benzène-1,3-diol,
 5- $\{2-[3-(6\text{-hydroxy-7-méthyl-octyl})\text{-phényl}]\text{-vinyl}\}$ -benzène-1,3-diol,
 5- $\{2-[3-(5\text{-hydroxy-6-méthyl-hept-1-enyl})\text{-phényl}]\text{-vinyl}\}$ -benzène-1,3-diol,
 5 5- $\{2-[3-(6\text{-hydroxy-7-méthyl-oct-1-enyl})\text{-phényl}]\text{-vinyl}\}$ -benzène-1,3-diol,
 5- $\{2-[3-(1,6\text{-dihydroxy-1,6-diméthyl-heptyl})\text{-phényl}]\text{-vinyl}\}$ -benzène-1,3-diol,
 5- $\{2-[3-(6\text{-hydroxy-1,6-diméthyl-hept-1-enyl})\text{-phényl}]\text{-vinyl}\}$ -benzène-1,3-diol,
 6- $\{[3-(3,4\text{-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy})\text{-phenyl}]\text{-méthyl-amino}\}$ -2-méthyl-hexan-2-ol,
 5- $\{[3-(3,4\text{-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy})\text{-phenyl}]\text{-méthyl-amino}\}$ -2-méthyl-pentan-2-ol,
 10 6- $\{[3-(3,4\text{-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy})\text{-phenyl}]\text{-méthyl-amino}\}$ -3-éthyl-hexan-3-ol,
 7- $\{[3-(3,4\text{-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy})\text{-phenyl}]\text{-méthyl-amino}\}$ -3-éthyl-heptan-3-ol,
 5- $\{[3-(3,4\text{-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy})\text{-phenyl}]\text{-éthyl-amino}\}$ -2-méthyl-pentan-2-ol,
 6- $\{[3-(3,4\text{-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy})\text{-phenyl}]\text{-benzyl-amino}\}$ -3-éthyl-hexan-3-ol,
 7- $\{3-[2-(3,4\text{-Bis-hydroxyméthyl-phenyl})\text{-éthyl}]\text{-phenyl}\}$ -3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol,
 15 6- $\{3-[2-(3,4\text{-Bis-hydroxyméthyl-phenyl})\text{-éthyl}]\text{-phenyl}\}$ -2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol,
 7- $\{3-[2-(3,4\text{-Bis-hydroxyméthyl-phenyl})\text{-vinyl}]\text{-phenyl}\}$ -3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol,
 6- $\{3-[2-(3,4\text{-Bis-hydroxyméthyl-phenyl})\text{-vinyl}]\text{-phenyl}\}$ -2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol,
 7- $\{3-(3,4\text{-Bis-hydroxyméthyl-phenyléthynyl})\text{-phenyl}\}$ -3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol,
 7- $\{3-(3,4\text{-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy})\text{-phényl}\}$ -3-éthyl-3-octanol,
 20 4E,6E)-7- $\{3-(3,4\text{-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy})\text{-phenyl}\}$ -3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol,
 (4E,6Z)-7- $\{3-(3,4\text{-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy})\text{-phenyl}\}$ -3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol,
 7- $\{4-(3,4\text{-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy})\text{-phényl}\}$ -3-éthyl-3-octanol,
 (4E,6E)-7- $\{3-(3,4\text{-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy})\text{-phenyl}\}$ -3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol,
 (4E,6Z)-7- $\{3-(3,4\text{-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy})\text{-phenyl}\}$ -3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol,
 25 (E)-6- $\{3-(3,4\text{-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy})\text{-phenyl}\}$ -2-méthyl-hept-3-en-2-ol,
 (E)-7- $\{3-(3,4\text{-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy})\text{-phenyl}\}$ -3-éthyl-oct-4-en-3-ol,
 (E)-7- $\{3-(3,4\text{-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy})\text{-phenyl}\}$ -3-éthyl-oct-6-en-3-ol,
 (Z)-7- $\{3-(3,4\text{-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy})\text{-phenyl}\}$ -3-éthyl-oct-6-en-3-ol,
 (E)-8- $\{3-(3,4\text{-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy})\text{-phenyl}\}$ -2-méthyl-non-7-en-2-ol,
 30 (Z)-8- $\{3-(3,4\text{-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy})\text{-phenyl}\}$ -2-méthyl-non-7-en-2-ol,
 (E)-9- $\{3-(3,4\text{-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy})\text{-phenyl}\}$ -3-éthyl-dec-8-en-3-ol,
 (Z)-9- $\{3-(3,4\text{-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy})\text{-phenyl}\}$ -3-éthyl-dec-8-en-3-ol,

- 8-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)phényl]-2-méthyl-2-nonanol,
 9-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-decan-3-ol,
 (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-oct-6-en-4-yn-3-ol,
 (3E,5E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-2,7-diméthyl-octa-3,5-dien-2-ol,
 5 (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxy-méthyl)-phenyl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol,
 (3E,5E)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxy-méthyl)-phenyl]-2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol,
 (Z)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol,
 (Z)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-2-méthyl-oct-5-en-2-ol,
 (Z)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-dec-6-en-3-ol,
 10 (Z)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-2-méthyl-non-5-en-2-ol,
 (Z)-8-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-non-7-en-3-ol,
 (E)-8-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-non-7-en-3-ol,
 8-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-nonan-3-ol,
 7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-2-methoxy-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol,
 15 7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-2-méthyl-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol,
 7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-5-methoxy-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol,
 7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-2-methoxy-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol,
 7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-4-méthyl-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol,
 1-[3-(3,4)-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]ethanone O -(2-hydroxy-2-méthyl-propyl)-
 20 oxime,
 1-{1-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-propoxy}-3-éthyl-pentan-3-ol,
 (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxy-méthyl)-phenyl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol,
 (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzylsulfanyl)-phenyl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol,
 (E)-7-{3-[(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyl)-methylamino]-phenyl}-3-éthyl-oct-6-en-3-ol,
 25 (E)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-6-méthyl-hept-4-en-3-ol,
 7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-7-méthyl-octan-3-ol,
 7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3,7-diéthyl-nonan-3-ol,
 (E)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluorométhyl-oct-5-
 en-2-ol,
 30 2-{4-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-hexyl}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-
 ol,
 (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-4,4-difluoro-non-6-en-3-ol,

- 7-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-3-ethyl-4,4-difluoro-7-methyl-octan-3-ol,
 (E)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-2-methyl-oct-5-en-3-ol,
 (E)-4-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-1-cyclopropyl-hex-3-en-1-ol,
 (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-3-ethyl-4-methyl-non-6-en-3-ol,
 5 (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-3-ethyl-4-methyl-dec-6-en-3-ol,
 (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxy-methyl)-phenyl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol,
 (4E,6E)-7-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-phenyl}-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol,
 (E)-7-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-phenyl}-3-ethyl-non-6-en-3-ol,
 (E)-3-Ethyl-7-[3-(3-hydroxymethyl-phenoxy-methyl)-phenyl]-non-6-en-3-ol,
 10 (E)-3-Ethyl-7-[3-(4-hydroxymethyl-phenoxy-methyl)-phenyl]-non-6-en-3-ol,
 (E)-3-Ethyl-7-[(E)-3-(3-hydroxymethyl-4-methyl-phenoxy-methyl)-phenyl]-non-6-en-3-ol,
 (E)-3-Ethyl-7-[(E)-3-(4-hydroxymethyl-3-methyl-phenoxy-methyl)-phenyl]-non-6-en-3-ol,
 2-{4-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-4-methyl-pentyl}-1,1,1,3,3,3-
 hexafluoro-propan-2-ol, .
 15 7-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-3-ethyl-4,4-difluoro-7-methyl-octan-3-ol,
 7-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-phenyl}-3,7-diethyl-nonan-3-ol
 7-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-3-ethyl-7-methyl-octane-3,4-diol
 7-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-phenyl}-3,7-diethyl-nonane-3,4-diol
 7-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-phenyl}-3-ethyl-7-methyl-octane-3,4-diol
 20 (E)-4-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-phenyl}-1-cyclopropyl-hex-3-en-1-ol
 (4E,6E)-7-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-phenyl}-3-ethyl-4-methyl-nona-4,6-
 dien-3-ol
 (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-3-ethyl-4-methyl-nona-4,6-dien-3-
 ol
 25 (E)-3-Ethyl-7-[3-(4-hydroxymethyl-3-methyl-phenoxy-methyl)-phenyl]-non-6-en-3-ol ,
 (E)-3-Ethyl-7-[3-(3-hydroxymethyl-4-methyl-phenoxy-methyl)-phenyl]-non-6-en-3-ol,
 (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxy-methyl)-phenyl]-3-ethyl-oct-6-en-3-ol,
 (E)-3-Ethyl-7-[3-(3-hydroxymethyl-phenoxy-methyl)-phenyl]-non-6-en-3-ol,
 (E)-3-Ethyl-7-[3-(4-hydroxymethyl-phenoxy-methyl)-phenyl]-non-6-en-3-ol.

Selon la présente invention, les composés de formule (I) plus particulièrement préférés sont ceux pour lesquels l'une au moins, et de préférence toutes les conditions ci-dessous sont respectées :

- R_1 représente le radical $-(CH_2)_nOH$,
 - 5 - R_2 représente le radical $-(CH_2)_nOH$,
 - X-Y représente une liaison de formule (a) ou (c),
 - R_3 représente une chaîne de 4 à 8 atomes de carbone substituée par au moins un radical hydroxyle et/ou un radical alkyle inférieur.
- 10 La présente invention a également pour objet les procédés de préparation des composés de formule (I).
- Les figures 1 à 4 représentent des schémas réactionnels qui peuvent être mis en oeuvre pour la préparation des composés selon l'invention.
- 15 Ainsi, les composés de formule I(a) peuvent être obtenus (Figure 1) par réaction d'un composé halogéné de préférence bromé (1) avec un dérivé (3) phénolique ($W=OH$), thiophénolique ($W=SH$), d'aniline ($W=NH-COO$ -tertiobutyl) en présence d'une base telle K_2CO_3 dans un solvant tel l'acétone ou la méthyléthylcétone.
- 20 Les composés de composés de formule I(a) peuvent être également obtenus (Figure 1) par réaction d'un composé halogéné de préférence bromé (1) avec le sel de sodium ou de potassium d'un dérivé (3) phénolique ($W=OH$), thiophénolique ($W=SH$), d'aniline ($W=NH-COO$ -tertiobutyl) dans un solvant tel le diméthylformamide (DMF).
- 25 Les composés de formule I(c) peuvent être obtenus (Figure 1) par réaction d'un dérivé benzoïque (2) avec un dérivé (3) phénolique ($W=OH$), thiophénolique ($W=SH$), d'aniline ($W=NH_2$) en présence de carbonyldiimidazole ou de dicyclohexylcarbodiimide dans un solvant tel le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane (THF).
- 30 Les composés de formule I(c) peuvent être également obtenus (Figure 1) par réaction d'un chlorure de benzoyle (obtenu par réaction d'un dérivé benzoïque (2) avec du chlorure de thionyle ou du chlorure d'oxalyle) avec un dérivé (3) phénolique ($W=OH$), thiophénolique

(W=SH), d'aniline (W=NH₂) en présence d'une base telle la triéthylamine dans un solvant tel le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane (THF).

Les composés de formule I(b) peuvent être obtenus (Figure 2) par une réaction de type
5 Horner-Emmons entre le dérivé phosphonate (4) (obtenu à partir du bromure de benzyle correspondant par une réaction de type Arbuzov) et le benzaldéhyde (5).

Les composés de formule I(a) peuvent être obtenus à partir des composés I(b) par hydrogénation en présence de palladium sur charbon.

10

Les composés de formule I(b) peuvent être aussi obtenus (Figure 3) par une réaction de type Heck entre un dérivé éthylénique (7) (obtenu par réaction du benzaldéhyde (5) avec le bromure de méthyltriphenylphosphine) et le dérivé triflate (9) en présence d'un catalyseur de métaux de transition tel Pd(Cl)₂(PPh₃)₂ dans un solvant tel la triéthylamine.

15

Les composés de formule I(d) peuvent être obtenus (Figure 3) par réaction entre un dérivé acétylénique (8) (obtenu à partir du benzaldéhyde (5) par une réaction de type Corey-Fuchs) et un dérivé triflate (9) en présence d'un catalyseur de métaux de transition tel Pd(Cl)₂(PPh₃)₂ et de CuI dans un solvant tel la triéthylamine.

20

La chaîne R₃ peut être introduite en utilisant par exemple les méthodes décrites dans Medicinal Research Reviews, Vol 7, N° 2, 147-171 (1987) T. KAMETANI et H. FURUYAMA, Chem. Rev. Vol 78, N° 3, 199-241 (1978) D. M. PLATAK et J. WICHA, ou dans Chem. Rev. Vol 95, N° 6, 1877-1952 (1995) G. ZHU et W. H. OKAMURA.

25

Ainsi, à titre d'exemples, quelques méthodes résumées sont données dans la figure 4 dans laquelle, (a) représente une réaction avec MgBr-CH₂-(CH₂)_n-C(CH₃)₂-O-tétrahydropyrane dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, (b) représente une réaction en présence d'acide paratoluènesulfonique ou d'acide sulfurique, (c) représente une réaction d'hydrogénation en
30 présence d'un catalyseur de palladium sur charbon, (d) représente une réaction de réduction avec du borohydrure de sodium dans un solvant Méthanol-tétrahydrofurane, (e) représente une réaction avec du Br-CH₂-(CH₂)_n-CH₂-COOR en présence d'hydrure de potassium dans un

solvant diméthylformamide, (f) représente une réaction avec MgXAlkyle , X représentant un atome d'halogène, dans un solvant tétrahydrofuranne, (g) représente une réaction avec $\text{NC-CH}_2\text{-P(O)(OC}_2\text{H}_5)_2$ en présence d'hydru de sodium dans un solvant tétrahydrofuranne, (h) représente une réaction avec de l'hydru de diisobutylaluminium dans un solvant tétrahydrofuranne, (i) représente une réaction avec du tétrabromure de carbone en présence de triphénylphosphine dans un mélange de tétrahydrofuranne suivi d'une réaction avec du n-butyllithium, (j) représente une réaction avec du n-butyllithium dans du tétrahydrofuranne, (k) représente une réaction avec le chloroformiate d'alkyle Cl-COOR , (l) représente une réaction avec MgXAlkyle , X représentant un atome d'halogène, dans un solvant tétrahydrofuranne, (m) représente une réaction avec du n-butyllithium dans du tétrahydrofuranne, (n) représente une réaction avec $\text{CF}_3\text{-CO-CF}_3$, (o) représente une réaction avec $\text{ROOC-CH=CH-CH}_2\text{-P(O)(OC}_2\text{H}_5)_2$ en présence de diisopropylamide de lithium dans du tétrahydrofuranne, (p) représente une réaction avec MgXAlkyle , X représentant un atome d'halogène, dans un solvant tétrahydrofuranne.

15

Les composés de formule générale (I) présentent des propriétés biologiques analogues à celles de la vitamine D, notamment les propriétés de transactivation des éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), telles qu'une activité agoniste ou antagoniste vis-à-vis de récepteurs de la vitamine D ou de ses dérivés. Par vitamines D ou leurs dérivés on entend par exemple les dérivés de la vitamine D_2 ou D_3 et en particulier la 1,25-dihydroxyvitamine D_3 (calcitriol).

20

Cette activité agoniste vis-à-vis de récepteurs de la vitamine D ou de ses dérivés peut être mise en évidence "in vitro" par des méthodes reconnues dans le domaine de l'étude de la transcription génique (Hansen et al., The Society For Investigative Dermatologie, vol.1, N°1, April 1996).

25

A titre d'exemple, l'activité agoniste VDR peut être testée sur la lignée cellulaire HeLa, par cotransfection d'un vecteur d'expression du récepteur VDR humain et du plasmide rapporteur p240Hase-CAT qui contient la région - 1399 à +76 du promoteur de la 24-hydroxylase de rat, clonée en amont de la phase codante du gène de la chloramphénicol-acétyl-transférase (CAT). 18 heures après cotransfection, le produit test est ajouté dans le milieu. Après 18 heures de traitement, le dosage de l'activité CAT des lysats cellulaires est effectuée par un test Elisa. Les

30

résultats sont exprimés en pourcentage de l'effet normalement observé avec 10^{-7} M de calcitriol.

L'activité agoniste peut aussi être caractérisée dans ce système de cotransfection, par la détermination de la dose nécessaire pour atteindre 50 % de l'activité maximale du produit (AC50).

Les propriétés biologiques analogues à la vitamine D peuvent être également mesurées par la capacité du produit à inhiber la prolifération des kératinocytes humaines normaux (KHN en culture). Le produit est ajouté à des KHN cultivés dans des conditions favorisant l'état prolifératif. Le produit est laissé au contact des cellules pendant cinq jours. Le nombre de cellules prolifératives est mesuré par incorporation de Bromodeoxyuridine (BRdU) dans l'ADN.

L'activité agoniste aux récepteurs de la vitamine D des composés de l'invention peut être également évaluée "in vivo" par induction de la 24-Hydroxylase chez la souris SKH. (Voorhees and al. 1997.108 : 513-518). Le protocole de test utilisé est décrit dans l'exemple 54 de la présente demande.

La présente invention a également pour objet à titre de médicament les composés de formule (I) tels que décrits ci-dessus.

Les composés selon l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines de traitement suivants :

- 1) Pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la différenciation ou de la prolifération des kératinocytes ou des sébocytes notamment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle.
- 2) Pour traiter d'autres types de trouble de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal).

- 3) Pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et, notamment, toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore
5 l'hypertrophie gingivale; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation.
- 4) Pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues
10 planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires.
- 5) Pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les
15 maladies du collagène.
- 6) Pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique.
20
- 7) Pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou réparer les vergetures.
- 8) Pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné
25 ou la séborrhée simple ou encore l'eczéma séborrhéique.
- 9) Pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies.
- 10) Dans le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux de cancers
30 présentant ou pouvant être induits pour présenter des récepteurs de vitamine D, tels que, mais sans limitation, le cancer du sein, la leucémie, les syndromes myélodysplasiques et les

lymphomes, les carcinomes des cellules de l'épithélium malpighien et les cancers gastro-intestinaux, les mélanomes, et l'ostéosarcome.

11) Dans le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite ou la polyarthrite
5 rhumatoïde.

12) Dans le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général.

13) Dans la prévention ou le traitement de l'alopécie de différentes origines, notamment
10 l'alopécie due à la chimiothérapie ou aux rayonnements;

14) Dans le traitement d'affections dermatologiques ou générales à composante immunologique.

15 15) Dans le traitement d'affections immunitaires, telles que les maladies auto-immunes (comme, mais sans limitation, le diabète sucré de type 1, la sclérose en plaques, le lupus et les affections de type lupus, l'asthme, la glomérulonéphrite, etc.), des dysfonctionnements sélectifs du système immunitaire (par exemple le SIDA) et la prévention du rejet immun [comme les rejets de greffons (par exemple le rein, le coeur, la moelle osseuse, le foie, des îlots pancréatiques ou tout
20 le pancréas, la peau, etc.) ou la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte].

16) Dans le traitement d'affections endocriniennes étant donné que les analogues de la vitamine D peuvent moduler la sécrétion hormonale telle que l'augmentation de la sécrétion d'insuline ou la suppression sélective de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (par exemple dans
25 l'insuffisance rénale chronique et l'hyperparathyroïdie secondaire).

17) Dans le traitement d'affections caractérisées par une gestion anormale du calcium intracellulaire.

30 18) Dans le traitement et ou la prévention des carences en vitamine D et d'autres affections de l'homéostasie des minéraux dans le plasma et les os, tel que le rachitisme, l'ostéomalacie,

l'ostéoporose, notamment dans le cas des femmes ménopausées, l'ostéodystrophie rénale, les troubles de la fonction parathyroïdienne.

Dans les domaines thérapeutiques mentionnés ci-dessus, les composés selon l'invention
5 peuvent être avantageusement employés en combinaison avec des rétinoïdes, avec des
corticostéroïdes ou des œstrogènes, en association avec des anti-oxydants, avec des α -hydroxy
ou α -céto acides ou leurs dérivés, avec des bloqueurs de canaux potassiques, ou encore en
association avec d'autres médicaments connus pour interférer avec le système immunitaire (par
exemple la cyclosporine, le FK 506, les glucocorticoïdes, les anticorps monoclonaux, les
10 cytokines ou les facteurs de croissance ...).

Par rétinoïdes on entend des ligands des récepteurs RAR ou RXR, soit naturel ou synthétique.

Par antiradicaux libres on entend par exemple l' α -tocophérol, la Super Oxyde Dismutase,
15 l'Ubiquinol ou certains chélatants de métaux.

Par α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, on entend par exemple les acides lactique,
malique, citrique, glycolique, mandélique, tartrique, glycérique, ascorbique, les dérivés
d'acide salicylique, ainsi que leurs sels, amides ou esters.

20

Par bloqueurs de canaux potassiques, on entend par exemple le Minoxidil (2,4-diamino-6-
pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés.

La présente invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant au
25 moins un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus.

La présente invention a donc aussi pour objet une telle composition pharmaceutique destinée
notamment au traitement des affections susmentionnées.

30 L'administration des composés selon l'invention peut être effectuée par voie entérale,
parentérale, topique ou oculaire.

Par voie entérale, les compositions pharmaceutiques peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie parentérale, les compositions
5 peuvent se présenter sous forme de solutions ou suspensions pour perfusion ou pour injection. Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,001 $\mu\text{g/kg}$ à 1000 $\mu\text{g/kg}$ et de préférence d'environ 0,01 $\mu\text{g/kg}$ à 100 $\mu\text{g/kg}$ en poids corporel en 1 à 3 prises.

- 10 Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base de composés selon l'invention sont destinées au traitement de la peau et des muqueuses et se présentent sous forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels, de sprays, de lotions ou de suspensions. Elles peuvent également se présenter sous forme de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches
15 polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée. Ces compositions par voie topique peuvent se présenter soit sous forme anhydre, soit sous forme aqueuse selon l'indication clinique.

Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

20

Ces compositions pour la voie topique ou oculaire contiennent au moins un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus à une concentration de préférence comprise entre 0,0001 et 5 % et de préférence entre 0,001 à 1% par rapport au poids total de la composition.

- 25 Les composés de formule (I) selon l'invention trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les effets néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches, pour prévenir
30 et/ou lutter contre le vieillissement photo-induit ou chronologique.

Dans le domaine cosmétique, les composés selon l'invention peuvent être avantageusement employés en combinaison avec les rétinoïdes, avec des corticostéroïdes, en association avec des anti-radicaux libres, avec des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou encore avec des bloqueurs de canaux ioniques.

5

Les différents produits pris en association avec les composés de la présente invention étant tels que définis ci-dessus.

10 La présente invention vise donc également une composition cosmétique contenant, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé de formule I tel que défini ci-dessus. Cette composition cosmétique peut se présenter notamment sous forme d'une crème, d'un lait, d'une lotion, d'un gel, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques, d'un savon ou d'un shampoing.

15 La concentration en composé de formule I dans les compositions cosmétiques peut être comprise entre 0,001 et 3 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Les compositions pharmaceutiques et cosmétiques selon l'invention peuvent, en outre, contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs ou
20 des combinaisons de ces additifs et notamment : des agents mouillants; des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azelaïque, l'acide caféïque ou l'acide kojique; des émoullients; des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone et ses dérivés ou l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels et leurs dérivés, ou le peroxyde de
25 benzoyle; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, la clindamycine et ses esters, les tétracyclines; des agents antifongiques tels que le kétoconazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolinones-3 ; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide (7-chloro 3-méthyl 1,2,4- benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le Phénytoïn (5,4-
30 diphényl-imidazolidine 2,4-dione) ; des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment le β -carotène; des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et

ses dérivés et enfin, les acides eicosa-5,8,11,14- tétraynoïque et eicosa-5,8,11-trynoïque, leurs esters et les amides.

- Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, les agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des anti-oxydants, tels que l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.
- On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples d'obtention de composés actifs de formule (I) selon l'invention, ainsi que diverses formulations concrètes à base de tels composés ainsi qu'un exemple de test d'évaluation de l'activité biologique de composés de formule (I) selon l'invention.

EXEMPLE 1

3-hydroxyméthyl-5-{2-[3-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-phenol.

- a) 5-hydroxy-isophthalate de méthyle.
- 30 ml d'acide sulfurique concentré sont ajoutés, goutte à goutte, à une solution de 54,6 g (0,3 mol) de l'acide 5-hydroxisophtalique dans 500 ml de méthanol. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 24 heures. Après évaporation, le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle, extrait à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre puis concentrée. Le résidu est trituré dans de l'heptane.
- Solide blanc. m= 59,8 g. R= 95%. Tf= 162-4°C.
- RMN ¹H (CDCl₃): 3,91 (6H, s), 7,71 (2H, d), 8,15-8,16 (1H, t).
- b) Acide 5-hydroxy-isophtalique monométhyl ester.
- 119 g (2,8 mol) d'hydroxyde de Lithium mono-hydraté sont ajoutés à une solution de 59,7 g (0,28 mol) de 5-hydroxy-isophthalate de méthyle dans 500 ml de THF. Le mélange est porté à reflux pendant 24 heures. A température ambiante, il est versé doucement dans de

l'acide chlorhydrique concentré, extrait avec de l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (Dichlorométhane 93 - Heptane 7)
Cristaux blancs. m= 40 g. R= 78%. Tf= 238-40°C.

5 RMN 1H (DMSO): 3,87 (3H, s), 7,54-7,58 (2H, m), 7,95-7,96 (1H, t).

c) 3-hydroxy-5-hydroxyméthyl-benzoate de méthyle.

375 ml de borane 1M/THF sont ajoutés, goutte à goutte, à 0°C, à une solution de 37 g (0,19 mol) de l'acide 5-hydroxy-isophtalique monométhyl ester dans 200 ml de THF. A la fin de
10 l'addition, le milieu est chauffé à 40°C pendant 12 heures. 200 ml d'une solution (1/1) THF/eau sont ajoutés très lentement. Après avoir évaporé le THF, la phase aqueuse restante est extraite par du dichlorométhane, puis du carbonate de potassium est ajouté. Après décantation, la phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu est filtré sur silice avec de l'acétate d'éthyle.

15 Cristaux blancs. m= 27 g. R= 78%.

RMN 1H (CDCl3): 3,87 (3H, s), 4,62-4,64 (2H, d), 7,09 (1H, s), 7,39-7,41 (1H, t), 7,51 (1H, s), 8,96 (1H, s).

d) 3-éthoxyméthoxy-5-éthoxyméthoxyméthyl-benzoate de méthyle.

20 26 g (143 mmol) de 3-hydroxy-5-hydroxyméthyl-benzoate de méthyle dans 200 ml de diméthylformamide sont ajoutés, goutte à goutte, à une solution de 11 g (344 mmol) d'hydrure de sodium (75%) dans 100 ml de DMF. Le milieu est agité pendant 1 heure, puis 29,1 ml (314 mmol) de chlorure de méthoxyméthyle sont additionnés lentement. L'agitation se poursuit toute la nuit. Le milieu est alors versé dans de l'eau glacée et extrait à l'acétate d'éthyle. La
25 phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (Dichlorométhane 90 - Heptane 10).

Huile jaune. m= 26,5 g. R= 63%.

RMN 1H (CDCl3): 1,19-1,26 (6H, m), 3,61-3,77 (4H, m), 3,91 (3H, s), 4,61 (2H, s), 4,77 (2H, s), 5,26 (2H, s), 7,23 (1H, s), 7,61-7,62 (1H, c), 7,67 (1H, s).

30

e) (3-éthoxyméthoxy-5-éthoxyméthoxyméthyl-phényl)-méthanol.

203 ml d'hydruure de diisobutylaluminium 1M/Toluène sont ajoutés, à -78°C, goutte à goutte, à une solution de 20 g (68 mmol) de 3-éthoxyméthoxy-5-éthoxyméthoxyméthylbenzoate de méthyle dans 150 ml de toluène. La solution est agitée 2 heures à -78°C. Une solution de 32 g de tartrate de sodium dans 300 ml d'eau est, alors, ajoutée. Le solide blanc
5 formé est filtré et le filtrat est évaporé. Le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle et versé dans de la glace. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (Acétate d'éthyle 30 - Heptane 70).

Huile jaune. m= 14,5 g. R= 79%.

10 RMN 1H (CDCl3): 1,19-1,26 (6H, m), 1,94-1,98 (1H, OH, t), 3,59-3,76 (4H, m), 4,56 (2H, s), 4,64-4,66 (2H, d), 4,75 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,96-6,99 (3H, m).

f) 3-éthoxyméthoxy-5-éthoxyméthoxyméthyl-benzaldehyde.

4,9 ml d'acide acétique sont ajoutés, goutte à goutte, à 10°C, à une solution de 13,5 g (0,05
15 mol) de (3-éthoxyméthoxy-5-éthoxyméthoxyméthyl-phényl)-méthanol, de 28,2 g (0,075 mol) de pyridinium dichromate et 30 g de tamis moléculaire broyé dans 250 ml de dichlorométhane anhydre. Après 15 minutes d'agitation à température ambiante, 300 ml d'éther sont ajoutés. Le précipité formé est filtré sur silice, rincé à l'éther, puis le filtrat est évaporé. Le résidu est purifié sur colonne de silice (Dichlorométhane 20 - Heptane 80).

20 Huile jaune. m= 10 g. R= 75%.

RMN 1H (CDCl3): 1,19-1,27 (6H, m), 3,62-3,78 (4H, m), 4,65 (2H, s), 4,79 (2H, s), 5,28 (2H, s), 7,29 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,52 (1H, s), 9,97 (1H, s).

g) 3-bromo-[2-(3-éthoxyméthoxy-5-éthoxyméthoxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl.

25 290 mg (8,9 mmol) d'hydruure de sodium 75% sont ajoutés, par petites quantités, à une solution de 2 g (7,4 mmol) de 3-éthoxyméthoxy-5-éthoxyméthoxyméthyl-benzaldehyde et de 2,7 g (8,8 mmol) de (3-bromo-benzyl)-phosphonate d'éthyle dans 60 ml de THF avec une goutte de 15-Crown-5. Le mélange est agité toute la nuit à température ambiante. Il est ensuite concentré, repris par de l'éther éthylique et lavé plusieurs fois à l'eau. Après décantation, la
30 phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (Acétate d'éthyle 10 - Heptane 90).

Huile jaune. m= 2,8 g. R= 89%.

RMN 1H (CDCl₃): 1,18-1,28 (6H, m), 3,63-3,79 (4H, m), 4,60 (2H, s), 4,79 (2H, s), 5,26 (2H, s), 6,96 (1H, s), 7,03-7,04 (2H, d), 7,11-7,16 (1H, d, J= 12,1 Hz), 7,22-7,25 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,36-7,42 (2H, m), 7,65-7,66 (1H, t).

- 5 h) 5-{3-[2-(3-éthoxyméthoxy-5-éthoxyméthoxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}- pentanoate de méthyle.

Une solution de 1,4 g (5,7 mmol) de 9-borabicyclo[3,3,1]nonane dans 15 ml de THF est ajoutée, goutte à goutte, à 0°C, à 420 mg (3,7 mmol) de pent-4-enoate de méthyle. Elle est agitée 5 heures à température ambiante. On ajoute alors 1,25 g (3 mmol) de 3-bromo-[2-(3-éthoxyméthoxy-5-éthoxyméthoxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl dans 10 ml de diméthylformamide, 850 mg (6 mmol) de carbonate de potassium et 150 mg (0,18 mmol) de [1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocene]dichloropalladium. Le mélange est agité à 50°C toute la nuit. Du dichlorométhane est ajouté, la phase organique est alors lavée plusieurs fois à l'eau. Après décantation, elle est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (Acétate d'éthyle 8 - Heptane 92).

15 Huile jaune. m= 830 mg. R= 61%.

RMN 1H (CDCl₃): 1,21-1,28 (6H, m), 1,69 (4H, m), 2,35 (2H, m), 2,65 (2H, t), 3,67 (3H, s), 3,63-3,79 (4H, m), 4,60 (2H, s), 4,79 (2H, s), 5,26 (2H, s), 7,07-7,16 (5H, m), 7,25-7,32 (3H, m).

20

- i) 6-{3-[2-(3-éthoxyméthoxy-5-éthoxyméthoxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthylhexan-2-ol.

3,6 ml (10,8 mmol) de bromure de méthylmagnésium 3M/Éther sont ajoutés, goutte à goutte, à 820 mg (1,8 mmol) de 5-{3-[2-(3-éthoxyméthoxy-5-éthoxyméthoxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-pentanoate de méthyle dans 20 ml d'éther éthylique. Le mélange est agité 1 heure à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium est alors très lentement additionnée ainsi que de l'éther. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau et, après décantation, elle est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (Acétate d'éthyle 25 - Heptane 75).

30 Huile jaune. m= 600 mg. R= 73%.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,22 (6H,s), 1,18-1,25 (6H,m), 1,50-1,60 (6H, m), 2,58-2,66 (2H, m), 3,57-3,86 (4H, m), 4,60 (2H, s), 4,79 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,94 (1H, c), 7,08-7,17 (6H, m), 7,33 (2H, c).

- 5 j) 3-hydroxyméthyl-5-{2-[3-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-phenol.

Une solution de 0,3 ml d'acide sulfurique concentré dans 5 ml de méthanol est ajoutée à 600 mg (1,3 mmol) de 6-{3-[2-(3-éthoxyméthoxy-5-éthoxyméthoxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-hexan-2-ol dans 5 ml de méthanol et 5 ml de THF. Après 4 heures à température ambiante, de l'eau et de l'acétate d'éthyle sont ajoutés. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (Acétate d'éthyle 50 - Heptane 50).

Cristaux blancs. m= 300 mg. R= 67%. Tf= 108-10°C.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,20 (6H, s), 1,38-1,54 (4H, m), 1,59-1,71 (2H, m), 2,61-2,67 (2H, t), 4,61 (2H, s), 6,80 (1H, s), 6,90 (1H, s), 7,04-7,08 (4H, m), 7,21-7,29 (3H, m), 8,74 (1H, OH, s).

EXEMPLE 2

3-hydroxyméthyl-5-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-phenol.

- 20 a) 6-{3-[2-(3-éthoxyméthoxy-5-éthoxyméthoxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-hexanoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(h), par réaction de 1,3 g (3 mmol) de 3-bromo-[2-(3-éthoxyméthoxy-5-éthoxyméthoxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl dans 10 ml de diméthylformamide, avec la solution à 0°C, de 1,4 g (5,7 mmol) de 9-borabicyclo[3,3,1]nonane et 475 mg (3,7 mmol) de hex-5-enoate de méthyle dans 15 ml de THF, une huile jaune (m= 1,08 g ; R= 74%) est obtenue, après purification sur colonne de silice (Acétate d'éthyle 8 - Heptane 92).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,21-1,28 (6H, m), 1,64-1,67 (2H, m), 1,85 (4H, m), 2,29-2,35 (2H, t), 2,60-2,66 (2H, t), 3,66 (3H, s), 3,63-3,79 (4H, m), 4,60 (2H, s), 4,79 (2H, s), 5,26 (2H, s), 6,94 (1H, s), 7,08-7,16 (5H, m), 7,23-7,32 (3H, m).

b) 7-{3-[2-(3-éthoxyméthoxy-5-éthoxyméthoxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-heptan-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 1(i), par réaction de 3,8 ml (11,4 mmol) de bromure de méthylmagnésium 3M/Éther avec 1,08 g (2,3 mmol) de 6-{3-[2-(3-éthoxyméthoxy-5-éthoxyméthoxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-hexanoate de méthyle dans 20 ml d'éther éthylique, une huile jaune (m= 480 mg ; R= 44%) est obtenue, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 30 - heptane 70).

RMN 1H (CDCl₃): 1,21 (6H, s), 1,22-1,28 (6H, m), 1,40-1,66 (8H, m), 2,60-2,66 (2H, t), 3,63-3,79 (4H, m), 4,60 (2H, s), 4,79 (2H, s), 5,26 (2H, s), 6,93 (1H, s), 7,07-7,16 (5H, m), 7,29-7,32 (3H, m).

c) 3-hydroxyméthyl-5-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-phenol.

De manière analogue à l'exemple 1(j), par réaction de 0,3 ml d'acide sulfurique concentré dans 5 ml de méthanol avec 470 mg (1,0 mmol) de 7-{3-[2-(3-éthoxyméthoxy-5-éthoxyméthoxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-heptan-2-ol dans 5 ml de méthanol et 5 ml de THF, une huile incolore (m= 109 mg ; R= 31%) est obtenue, après purification sur colonne de silice (Acétate d'éthyle 40 - Heptane 60).

RMN 1H (CDCl₃): 1,21 (6H, s), 1,39-1,66 (8H, m), 2,59-2,65 (2H, t), 4,66 (2H, s), 6,76 (1H, s), 6,90 (1H, s), 7,03-7,09 (4H, m), 7,26-7,30 (3H, m).

EXEMPLE 3

3-[3-(5-hydroxy-1,5-diméthyl-hexyl)-phénoxyméthyl]-5-hydroxyméthyl-phenol.

a) (3-éthoxyméthoxy-5-éthoxyméthoxyméthyl-phényl)-méthanol.

135 mg (3,55 mmol) de borohydrure de sodium sont ajoutés, par petites quantités, à une solution de 1,9 g (7,1 mmol) de 3-éthoxyméthoxy-5-éthoxyméthoxyméthyl-benzaldehyde dans 30 ml de méthanol et 20 ml de THF. Après avoir été agité 15 minutes à température ambiante, le milieu est versé dans de l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée.

Huile jaune. m= 1,9 g. R= 100%.

RMN 1H (CDCl₃): 1,19-1,26 (6H, m), 3,61-3,77 (4H, m), 4,57 (2H, s), 4,66 (2H, s), 4,85 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,96-7,00 (3H, m).

b) 1-bromométhyl-3-éthoxyméthoxy-5-éthoxyméthoxyméthyl-benzène.

A 0°C, 6,9 ml (15,4 mmol) de trioctylphosphine sont additionnés à une solution de 1,9 g (7 mmol) de (3-éthoxyméthoxy-5-éthoxyméthoxyméthyl-phényl)-méthanol et de 5,1 g (15,4 mmol) de tetrabromure de carbone dans 50 ml d'éther éthylique. Après 15 minutes à 0°C, de l'éther est ajouté et le milieu est lavé plusieurs fois à l'eau. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (AcOEt 8 - Heptane 92).

Huile jaune. m= 1,5 g. R= 64%.

10 RMN 1H (CDCl₃): 1,19-1,26 (6H, s), 3,61-3,77 (4H, m), 4,45 (2H, s), 4,54-4,57 (2H, m), 4,76 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,97-7,02 (3H, m).

c) 1-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]éthanone.

45,2 g (0,3 mol) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane dans 250 ml de diméthylformamide sont ajoutés, goutte à goutte, à une solution de 34 g (0,25 mol) de 3-hydroxyacétophenone dans 200 ml de DMF avec 38,2 ml (0,27 mol) de triéthylamine et 1,2 g (9,8 mmol) de diméthylaminopyridine. Le mélange est agité 2 heures 30 à température ambiante. Il est ensuite versé dans de l'eau glacée et extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (Dichlorométhane 40 - Heptane 60).

Huile orangée. M= 57 g. R= 91%.

RMN 1H (CDCl₃): 0,01 (6H, s), 0,79 (9H, s), 2,38 (3H, s), 6,82-6,85 (1H, dd), 7,06-7,15 (1H, m), 7,20-7,22 (1H, t), 7,33-7,36 (1H, d, J=7,6 Hz).

25 d) 3-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-but-2-enenitrile.

62 ml (0,38 mol) de diéthylcyanométhylphosphonate dans 200 ml de THF sont ajoutés, goutte à goutte, à 0°C, à une solution de 12,2 g (0,38 mol) d'hydruure de sodium dans 50 ml de THF. Le mélange est agité 2 heures à température ambiante. On ajoute, ensuite, à 0°C, 57 g (0,23 mol) de 1-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-éthanone dans 200 ml de THF. On laisse remonter à température ambiante et agiter pendant 4 heures. Après évaporation du THF, le produit est repris par de l'éther éthylique. La phase étherée est lavée plusieurs fois à l'eau.

Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (heptane).

Huile jaune. m= 58,3 g. R= 94%.

RMN ¹H(CDCI₃): 0,01 (6H, s), 0,79 (9H, s), 2,24 (3H, d, J= 1Hz), 5,38-5,39 (1H, d, J= 1Hz), 6,67-6,70 (2H, m), 6,83-6,87 (1H, dd), 7,02-7,08 (1H, m).

e) 3-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-but-2-enal.

De manière analogue à l'exemple 1(e), par réaction de 280 ml d'hydruure de diisobutylaluminium 1M/Toluène, à -78°C, avec 58,2 g (0,21 mol) de 3-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-but-2-enitrile, une huile orangée (m= 28,5 g ; R= 48%) est obtenue, après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 50 - Heptane 50).

RMN ¹H (CDCl₃): 0,01 (6H, s), 0,79 (9H, s), 2,34 (3H, d, J= 1,1 Hz), 6,14-6,18 (1H, d, J= 6,7 Hz), 6,67-6,71 (1H, dd), 6,79-6,80 (1H, t), 6,92-6,95 (1H, d), 7,03-7,10 (1H, m), 9,96-9,99 (1H, d, J= 7,9 Hz).

f) 5-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-hexa-2,4-dienoate d'éthyle.

62 ml (154 mmol) de n-Butyllithium 2,5 M/Hexane sont ajoutés, goutte à goutte, à 0°C, à 150 ml de THF et 150 ml de HMPA. Rapidement, à -30°C, 21,5 ml (154 mmol) de diisopropylamine sont ajoutés, suivis, à -60°C et goutte à goutte, de 28,5 ml (144 mmol) de triéthylphosphonoacétate. Le mélange est agité 1 heure à -60°C puis, une solution de 28,4 g (103 mmol) de 3-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-but-2-enal dans 60 ml de THF est additionnée goutte à goutte. On laisse remonter à température ambiante. Les solvants sont évaporés et le résidu est repris par de l'éther éthylique. La phase organique est extraite avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium puis lavée plusieurs fois à l'eau. Après décantation, elle est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (heptane).

Huile orangée. m= 24 g. R= 67%.

RMN ¹H (CDCl₃): 0,21 (6H, s), 0,99 (9H, s), 1,29-1,34 (3H, t), 2,26-2,27 (3H, d), 4,19-4,27 (2H, q), 5,95-6,01 (1H, d, J= 15 Hz), 6,79-6,81 (1H, m), 6,93-6,94 (1H, t), 7,06-7,10 (1H, dd), 7,18-7,21 (1H, d), 7,68-7,79 (1H, q).

g) 5-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-hexanoate d'éthyle.

Dans un réacteur, 15 g (43,3 mmol) de 5-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-hexa-2,4-dienoate d'éthyle sont dissous dans 200 ml d'acétate d'éthyle et 800 mg de Palladium/charbon 5% sont ajoutés. La solution est agitée à température ambiante et sous pression de 4 bars d'hydrogène. 2 heures après, elle est filtrée sur célite et évaporée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (acétate d'éthyle 3 - Heptane 97).

Huile jaune. m= 11,7 g. R= 77%.

RMN ¹H (CDCl₃): 0,08 (6H, s), 0,79 (9H, s), 1,01-1,07 (6H, t), 1,32-1,39 (4H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,40-2,45 (1H, m), 3,86-3,95 (2H, q), 6,45-6,48 (2H, m), 6,56-6,59 (1H, d, J=7,6 Hz), 6,90-6,97 (1H, t).

10

h) 6-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-2-méthyl-heptan-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 1(i), par réaction de 55 ml (165 mmol) de bromure de méthylmagnésium 3M/éther avec 11,6 g (33 mmol) de 5-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-hexanoate d'éthyle dans 100 ml d'éther, une huile jaune (m= 10,65 g ; R= 96%) est obtenue.

15

RMN ¹H (CDCl₃): 0,00 (6H, s), 0,79 (9H, s), 1,01 (3H, s), 1,03-1,08 (3H, d), 1,20-1,39 (6H, m), 2,40-2,48 (1H, m), 6,45-6,47 (2H, m), 6,56-6,59 (1H, d, J=7,6 Hz), 6,90-6,97 (1H, t).

i) 3-(5-hydroxy-1,5-diméthyl-hexyl)-phenol.

20

38 ml de fluorure de tétrabutylammonium 1M/THF sont ajoutés à 10,6 g (31,5 mmol) de 6-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-2-méthyl-heptan-2-ol dans 100 ml de THF. La solution est agitée à température ambiante. 2 heures après, le solvant est évaporé. Le résidu est repris par de l'éther éthylique, lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le produit est purifié sur colonne de silice (acétate d'éthyle 25 -

25

Heptane 75).

Huile jaune. m= 6g. R= 85%.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,17 (6H, s), 1,20-1,23 (3H, d), 1,40-1,66 (6H, m), 2,60-2,69 (1H, m), 5,19 (1H, OH, s), 6,62-6,66 (2H, m), 6,73-6,76 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,11-7,17 (1H, t).

30

j) 6-[3-(3-éthoxyméthoxy-5-éthoxyméthoxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-2-méthyl-heptan-2-ol.
Une solution de 514 mg (2,3 mmol) de 3-(5-hydroxy-1,5-diméthyl-hexyl)-phenol, de 81 mg (2,5 mmol) d'hydruure de sodium 75% dans 10 ml de diméthylformamide est agitée 30 minutes

à température ambiante. 700 mg (2,1 mmol) de 1-bromométhyl-3-éthoxyméthoxy-5-éthoxyméthoxyméthyl-benzène dans 5 ml de diméthylformamide sont, ensuite, ajoutés. Le milieu est agité une nuit à température ambiante. Il est, alors, versé dans l'eau et extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le produit est purifié sur colonne de silice (Acétate d'éthyle 25 - heptane 75).

Huile jaune. m= 871 mg. R= 87%.

RMN 1H (CDCl₃): 1,15 (6H, s), 1,19-1,24 (6H, m), 1,39-1,55 (4H, m), 2,62-2,71 (2H, m), 3,61-3,77 (4H, m), 4,59 (2H, s), 4,76 (2H, s), 5,00 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,77-6,80 (3H, m), 6,99 (1H, s), 7,05-7,08 (2H, d), 7,17-7,23 (1H, t).

k) 3-[3-(5-hydroxy-1,5-diméthyl-hexyl)-phénoxyméthyl]-5-hydroxyméthyl-phenol.

De manière analogue à l'exemple 1(j), par réaction de 0,4 ml d'acide sulfurique concentré dans 5 ml de méthanol avec 860 mg (1,8 mmol) de 6-[3-(3-éthoxyméthoxy-5-éthoxyméthoxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-2-méthyl-heptan-2-ol dans 5 ml de méthanol et 5 ml de THF, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 60 - heptane 40), une huile incolore (m= 510 mg ; R= 79%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): 1,14 (6H, s), 1,20-1,23 (3H, d), 1,34-1,57 (6H, m), 2,30 (1H, OH, s), 2,61-2,69 (1H, m), 4,60 (2H, s), 5,02 (2H, s), 6,73-6,78 (5H, m), 6,91 (1H, s), 7,14-7,20 (1H, t).

EXEMPLE 4

6-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol.

a) (2-hydroxyméthyl-5-iodo-phényl)-méthanol.

Une solution de 2,55 g (37 mmol) de nitrite de sodium dans 10 ml d'eau est ajoutée, goutte à goutte, à 0°C, à 5g (27,6 mmol) d'acide 4-amino phthalique dans 30 ml d'acide sulfurique 20%. Cette solution est additionnée à 7,26 g (43,7 mmol) de iodure de potassium, de 7,35 g (38,6 mmol) de iodure de cuivre dans 30 ml d'acide sulfurique 20%. L'agitation se poursuit pendant 2 heures à température ambiante puis 3 heures à 50°C. Le milieu est ensuite versé dans de l'acétate d'éthyle. Il est extrait avec une solution aqueuse saturée en thiosulfate de sodium puis avec une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase

aqueuse est ensuite acidifiée avec de l'acide chlorhydrique jusqu'à pH 1 et extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée.

Le produit obtenu est dissous dans du THF anhydre et refroidi à 0°C. 110 ml de borane 1M/THF sont ajoutés, goutte à goutte. 3 heures après, on ajoute très lentement une solution de 250 ml d'un mélange THF/eau (1/1). Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec de l'éther. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (acétate d'éthyle 80 - heptane 20).

Huile incolore. m= 4,9 g. R= 69%.

10 RMN 1H (DMSO): 4,56-4,61 (4H, m), 5,25-5,35 (2H, OH, m), 7,28-7,31 (1H, d, J= 8 Hz), 7,68-7,72 (1H, dd, J= 6,5 Hz, J'= 1,5 Hz), 7,84 (1H, s).

b) 4-iodo-1-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl.

De manière analogue à l'exemple 3(c), par réaction de 3,86 g (14,6 mmol) de (2-hydroxyméthyl-5-iodo-phényl)-méthanol avec 5,08 ml de triéthylamine, 4,63 g (30,7 mmol) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane et 95 mg (0,78 mmol) de diméthylaminopyridine dans 30 ml de diméthylformamide, une huile incolore (m= 7 g ; R= 98%) est obtenue.

c) 4-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-benzaldehyde.

20 6,3 ml (15,75 mmol) de n-Butyllithium 2,5 M/Hexane sont ajoutés, goutte à goutte, à -78°C, à 7 g (14,2 mmol) de 4-iodo-1-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl dans 50 ml de THF. 10 minutes après, on additionne 1,2 ml (15,6 mmol) de diméthylformamide anhydre. On laisse remonter à température ambiante, pendant 1 heure. On ajoute, alors, de l'eau et de l'éther. Après décantation, la phase étherée est extraite avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium puis avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (Dichlorométhane 50 - heptane 50).

Solide jaunâtre. m= 3,07 g. R= 55%.

RMN 1H (CDCl₃): 0,00 (12H, s), 0,83 (18H, s), 4,64 (2H, s), 4,69 (2H, s), 7,52-7,56 (1H, d,

30 J=7,8 Hz), 7,66-7,70 (1H, dd, J=7,8 Hz, J'=1,4 Hz), 7,80 (1H, s), 9,89 (1H, s).

d) [4-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl]-méthanol.

De manière analogue à l'exemple 3(a), par réaction de 290 mg (7,6 mmol) de borohydrure de sodium avec 3 g (7,6 mmol) de 4-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-benzaldehyde dans 30 ml de méthanol et 20 ml de THF, après purification
5 sur colonne de silice (acétate d'éthyle 20 - heptane 80), une huile jaune (m= 2,6 g ; R= 87%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): 0,00 (6H, s), 0,01 (6H, s), 0,843 (9H, s), 0,849 (9H, s), 4,58-4,60 (2H, d, J=5,8 Hz), 4,651 (2H, s), 4,659 (2H, s), 7,15-7,18 (1H, m), 7,31-7,33 (2H, m).

10

e) 4-bromométhyl-1-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-2-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-benzene.

De manière analogue à l'exemple 3(b), par réaction de 4,2 ml (9,4 mmol) de trioctylphosphine, de 3,1 g (9,4 mmol) de tetrabromure de carbone avec 1,7 g (4,3 mmol) de
15 [4-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl]-méthanol dans 30 ml d'éther éthylique, après purification sur colonne de silice (AcOEt 10 - Heptane 90), une huile jaune (m= 1,7 g ; R= 86%) est obtenue.

f) 6-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol.

20 De manière analogue à l'exemple 1(i), par réaction de 31 ml (93 mmol) de bromure de méthylmagnésium 3M/éther avec 8 g (23 mmol) de 5-[3-*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-hexa-2,4-dienoate d'éthyle dans 100 ml d'éther, après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 70 - heptane 30), une huile jaune (m= 4,6 g ; R= 60%) est obtenue.

25 RMN 1H (CDCl₃) : 0,20 (6H, s), 0,99 (9H, s), 1,39 (6H, s), 2,15 (3H, s), 5,92-5,98 (1H, d, J= 15,1 Hz), 6,38-6,42 (1H, d, J= 10,9 Hz), 6,58-6,68 (1H, q), 6,73-6,74 (1H, dd), 6,89-6,90 (1H, t), 7,01-7,04 (1H, dd), 7,14-7,20 (1H, t).

g) 3-(5-hydroxy-1,5-diméthyl-hexa-1,3-diényl)-phénol.

De manière analogue à l'exemple 3(i), par réaction de 16 ml de fluorure de
30 tétrabutylammonium 1M/THF avec 4,5 g (13,5 mmol) de 6-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol dans 50 ml de THF, après purification sur

colonne de silice (acétate d'éthyle 30 - Heptane 70), une huile jaune (m= 2,2 g ; R= 74%) est obtenue.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,38 (6H, s), 2,32 (3H, s), 5,90-5,96 (1H, d, J=15 Hz), 6,39-6,44 (1H, d, J=11,5 Hz), 6,57-6,68 (1H, q), 6,73-6,76 (1H, dd), 6,91-6,94 (2H, m), 7,11-7,17 (1H, t), 8,36 (1H, s).

h) 6-{3-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-benzyloxy]-phényl}-2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 3(j), par réaction de 218 mg (1 mmol) de 3-(5-hydroxy-1,5-diméthyl-hexa-1,3-diényl)-phénol, de 39 mg (1,2 mmol) d'hydruure de sodium 75% dans 5 ml de diméthylformamide avec 460 mg (1 mmol) de 4-bromométhyl-1-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-2-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-benzene dans 5 ml de diméthylformamide, après purification sur colonne de silice (Acétate d'éthyle 20 - heptane 70), une huile jaune (m= 440 mg ; R= 74%) est obtenue.

RMN ¹H (CDCl₃): -0,007 (6H, s), 0,000 (6H, s), 0,84 (18H, s), 1,29 (3H, s), 4,65-4,66 (4H, d), 4,98 (2H, s), 5,82-5,88 (1H, d), 6,31-6,35 (1H, d), 6,49-6,59 (1H, m), 6,93-6,96 (2H, m), 7,10-7,13 (1H, d), 7,21-7,24 (1H, d), 7,32-7,36 (1H, d), 7,41 (1H, s).

i) 6-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 3(i), par réaction de 1,6 ml de fluorure de tétrabutylammonium 1M/THF avec 424 mg (0,71 mmol) de 6-{3-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-benzyloxy]-phényl}-2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol dans 15 ml de THF, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 90 - Heptane 10), une huile jaune (m= 206 mg ; R= 79%) est obtenue.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,38 (6H, s), 2,15 (3H, s), 4,33-4,35 (2H, m), 4,70-4,74 (2H, m), 5,07 (2H, s), 5,92-5,98 (1H, d, J= 15 Hz), 6,40-6,44 (1H, d, J= 10,9 Hz), 6,58-6,68 (1H, q), 6,82-6,85 (1H, d, J= 6,2 Hz), 7,03-7,05 (2H, m), 7,19-7,26 (1H, m), 7,37 (2H, s), 7,45 (1H, s).

EXEMPLE 5

30

6-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-2-méthyl-hexan-2-ol.

a) 3-bromo-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-benzyloxy]-phényl.

De manière analogue à l'exemple 3(j), par réaction de 260 mg (1,5 mmol) de 3-bromophénol, de 58 mg (1,8 mmol) d'hydruure de sodium 75% dans 5 ml de diméthylformamide avec 690 mg (1,5 mmol) de 4-bromométhyl-1-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-2-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-benzène dans 10 ml de diméthylformamide, après purification sur colonne de silice (Acétate d'éthyle 7 - heptane 93), une huile jaune (m= 790 mg ; R= 95%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): 0,00 (12H, s), 0,84 (18H, s), 4,65-4,66 (4H, d), 4,95 (2H, s), 6,78-6,81 (1H, dd), 6,97-7,07 (3H, m), 7,16-7,18 (1H, d), 7,33-7,39 (2H, m).

10

b) 5-{3-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-benzyloxy]-phényl}-pentanoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(h), par réaction de 780 mg (1,4 mmol) de 3-bromo-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-benzyloxy]-phényl dans 10 ml de diméthylformamide avec la solution à 0°C, de 750 mg (3 mmol) de 9-borabicyclo[3,3,1]nonane et 230 mg (2 mmol) de pent-4-énoate de méthyle dans 20 ml de THF, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 5 - heptane 95), une huile jaune (m= 515 mg ; R= 62%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): 0,000 (s, 6H), 0,006 (s, 6H), 0,84 (s, 18H), 1,55-1,58 (m, 4H), 2,21-2,24 (t, 2H), 2,50-2,53 (t, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,65-4,66 (d, 4H), 4,95 (s, 2H), 6,66-6,71 (m, 3H), 7,06-7,12 (t, 1H), 7,21-7,24 (d, 1H), 7,31-7,36 (d, 1H), 7,40 (s, 1H).

20

c) 6-{3-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-benzyloxy]-phényl}-2-méthyl-hexan-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 1(i), par réaction de 1,4 ml (4,2 mmol) de bromure de méthylmagnésium 3M/éther avec 509 mg (0,87 mmol) de 5-{3-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-benzyloxy]-phényl}-pentanoate de méthyle dans 15 ml d'éther, une huile jaune (m= 503 mg ; R= 99%) est obtenue.

RMN 1H 1H (CDCl₃): 0,000 (s, 6H); 0,005 (s, 6H); 0,847 (s, 18H); 1,115 (s, 6H); 1,29-1,56 (m, 6H); 2,47-2,54 (t, 2H); 4,65 (s, 2H); 4,66 (s, 2H); 4,95 (s, 2H); 6,67-6,72 (m, 3H); 7,06-7,12 (t, 1H); 7,21-7,24 (d, 1H); 7,32-7,40 (m, 2H).

30

d) 6-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-2-méthyl-hexan-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 3(i), par réaction de 2 ml de fluorure de tétrabutylammonium 1M/THF avec 490 mg (0,83 mmol) de 6-{3-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-benzyloxy]-phényl}-2-méthyl-hexan-2-ol dans 15 ml de THF, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 90 - Heptane 10), une huile jaune (m=

196 mg ; R = 66%) est obtenue.
RMN ¹H (CDCl₃): 1,17 (s, 6H); 1,31-1,64 (m, 4H); 2,56-2,62 (t, 2H); 3,16-3,18 (m, 2H); 4,71 (s, 2H); 4,72 (s, 2H); 5,05 (s, 2H); 6,77-6,79 (m, 3H); 7,15-7,21 (m, 1H); 7,35-7,41 (m, 3H).

EXEMPLE 6

6-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phenoxy)méthyl]-phényl]-2-méthyl-heptan-2-ol.

a) Acide 4-amino-phthalique.

1 g (4,73 mmol) d'acide 4 nitrophtalique est dissous dans 10 ml d'éthanol anhydre. La solution est agitée à température ambiante et dégazée sous argon. 50 mg de Palladium/Charbon 5% sont ajoutés en une seule fois et on fait buller de l'hydrogène dans la solution. Après 3 heures, la solution est filtrée sur Célite puis évaporée.

Huile orangée. m= 820 mg. R= 96%.

RMN ¹H (DMSO): 3,32 (1H, s), 5,95 (1H, s), 6,49-6,53 (2H, m), 7,46-7,50 (1H, d, J= 8,8 Hz), 12,33 (2H, COOH, s).

b) 4-hydroxy-phthalate de diméthyle.

Une solution de 5 g (27,6 mmol) d'acide 4-amino-phthalique dans 50 ml d'acide sulfurique 1 M est refroidie à 0°C, on ajoute, alors, lentement une solution de 2,27 g de nitrite de sodium dans 6 ml d'eau. Après 15 minutes à 0°C, 15 ml d'acide sulfurique concentré sont ajoutés et le mélange est porté à 100°C, sous forte agitation, et pendant 1 heure. A température ambiante, le milieu réactionnel est extrait avec de l'acétate d'éthyle et lavé avec de l'eau. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (dichlorométhane 80 - méthanol 20). Il est ensuite dissous dans 100 ml de méthanol et mis à reflux avec 2 ml d'acide sulfurique. Après disparition du diacide, le méthanol est évaporé et le produit est repris par de l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau.

M= 5,2 g. R= 90%.

RMN 1H (DMSO): 3,64 (3H, s), 3,67 (3H, s), 6,79-6,86 (2H, m), 7,56-7,60 (1H, d, J= 8,4 Hz), 10,51 (1H, OH, s).

5 c) 1-(3-chlorométhyl-phényl)-éthanone.

30 ml de méthyllithium sont ajoutés, goutte à goutte, à 0°C, à 4 g (23,4 mmol) de l'acide 3-chlorométhyl-benzoïque dans 250 ml d'éther éthylique anhydre. A la fin de l'addition, la solution est encore agitée à 0°C pendant 30 minutes. On ajoute, alors, lentement de l'eau puis on acidifie avec de l'acide chlorhydrique. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau,
10 séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (acétate d'éthyle 5 - heptane 95).

M= 2,7 g. R= 69%.

RMN 1H (CDCl3): 2,62 (3H, s), 4,63 (2H, s), 7,44-7,50 (1H, t), 7,59-7,62 (1H, d, J= 7,6 Hz), 7,89-7,93 (1H, d, J= 6,5 Hz), 7,97 (1H, s).

15

d) 2-(3-chlorométhyl-phényl)-2-méthyl-[1,3]dioxolane.

Dans un tricol équipé d'un système Dean-Stark, 2,5 g (14,8 mmol) de 1-(3-chlorométhyl-phényl)-éthanone sont dissous dans 20 ml de toluène. On ajoute 4 ml (74 mmol) d'éthylène glycol et 250 mg (1,48 mmol) d'acide *para*-toluène sulfonique. On chauffe au reflux une nuit.
20 200 mg de carbonate de potassium sont additionnés et le milieu est versé dans l'eau et extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le produit est purifié sur colonne de silice (acétate d'éthyle 10 - heptane 90).

Huile. m= 1,9 g. R= 59%.

RMN 1H (CDCl3): 1,65 (3H, s), 3,71-3,84 (2H, m), 3,97-4,11 (2H, m), 4,59 (2H, s), 7,32-
25 7,37 (2H, m), 7,42-7,46 (1H, m), 7,50 (1H, s).

e) 4-[3-(2-méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-benzyloxy]-phthalate de diméthyle.

Une solution de 1,83 g (8,6 mmol) de 2-(3-chlorométhyl-phényl)-2-méthyl-[1,3]dioxolane, de 1,9 g (9,03 mmol) de 4-hydroxy-phthalate de diméthyle, de 1,25 g (9,03 mmol) de carbonate de potassium et de 200 mg de iodure de potassium dans 75 ml de 2-butanone est chauffée au
30 reflux. Après 3 heures et à température ambiante, le mélange est filtré, concentré et purifié sur colonne de silice (acétate d'éthyle 20 - heptane 80)

Huile incolore. m= 3,2 g. R= 97%.

RMN 1H (CDCl₃): 1,66 (3H, s), 3,70-3,84 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,01-4,11 (2H, m), 5,12 (2H, s), 7,04-7,08 (1H, dd, J= 6Hz, J'= 2,6 Hz), 7,16-7,17 (1H, d, J= 2,5 Hz), 7,35-7,41 (2H, m), 7,45-7,49 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,79-7,82 (1H, d, J= 8,6 Hz).

5

f) {2-hydroxyméthyl-5-[3-(2-méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-benzyloxy]phényl}-méthanol.

3,2 g (8,3 mmol) de 4-[3-(2-méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-benzyloxy]-phthalate de diméthyle sont dissous dans 10 ml de THF et 3 ml de toluène. On ajoute, alors, 460 mg (21 mmol) de borohydrure de lithium et le mélange est chauffé à reflux pendant 1 heure 30. Le milieu réactionnel est évaporé et repris dans de l'eau, acidifié avec de l'acide chlorhydrique 1N puis extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée.

10

Huile incolore. m= 2,7 g. R= 99%.

RMN 1H (CDCl₃): 1,66 (3H, s), 3,74-3,80 (2H, m), 4,01-4,10 (2H, m), 5,07 (2H, s), 6,90 (1H, m), 6,99 (1H, m), 7,22 (1H, m), 7,35-7,37 (2H, m), 7,45 (1H, m), 7,54 (1H, s).

15

g) 1-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-phényl]-éthanone.

2,7 g (8,3 mmol) de {2-hydroxyméthyl-5-[3-(2-méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-benzyloxy]phényl}-méthanol et 200 mg (0,8 mmol) de pyridinium-*para*-toluène sulfonique dans 5 ml d'eau et 20 ml d'acétone sont chauffés à reflux pendant 6 heures. A température ambiante, le mélange est repris par de l'acétate d'éthyle et lavé avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée.

20

h) 1-{3-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-phényl}-éthanone.

De manière analogue à l'exemple 3(c), par réaction de 3 g (20 mmol) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane avec 2,3 g (8 mmol) de 1-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-phényl]-éthanone, 50 mg de diméthylaminopyridine dans 3,5 ml (24 mmol) de triéthylamine et 50 ml de diméthylformamide, on obtient 3 g d'une huile incolore.

25

RMN 1H (CDCl₃): 0,00 (6H, s), 0,01 (6H, s), 0,84 (9H, s), 0,86 (9H, s), 2,54 (3H, s), 4,57 (2H, s), 4,68 (2H, s), 5,05 (2H, s), 6,72-6,77 (1H, dd, J= 5,7 Hz, J'= 2,6 Hz), 7,06-7,07 (1H, d,

30

J= 2,6 Hz), 7,17-7,20 (1H, m), 7,37-7,43 (1H, t), 7,56-7,59 (1H, d, J= 7,6 Hz), 7,82-7,85 (1H, d, J= 7,8 Hz), 7,94 (1H, s).

5 i) 5-{3-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-phényl}-hexa-2,4-dienoate d'éthyle.

2,48 ml (11 mmol) de 4-(diéthoxy-phosphoryl)-but-2-enoate d'éthyle dans 5 ml de THF sont ajoutés à 0°C à une solution de 360 mg (11,25 mmol) d'hydruure de sodium dans 5 ml de THF et 10 ml de 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone. Le mélange est agité à 0°C pendant 1 heure puis on ajoute, goutte à goutte, 2,89 g (5,6 mmol) de 1-{3-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-phényl}-éthanone dans 20 ml de THF. On
10 laisse agiter à température ambiante pendant 24 heures. On ajoute, alors, de l'eau et on acidifie avec de l'acide chlorhydrique 1N et on extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (acétate d'éthyle 5 - heptane 95).

15 Huile. m= 1,2 g. R= 36%.

RMN 1H (CDCl₃): 0,00 (6H, s), 0,01 (6H, s), 0,84 (9H, s), 0,86 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,21-1,27 (3H, t), 4,57 (2H, s), 4,68 (2H, s), 5,01 (2H, s), 5,88-5,94 (1H, d, J= 15 Hz), 6,48-6,53 (1H, d, J= 11,6 Hz), 6,74-6,77 (1H, dd, J= 8,3 Hz), 7,08 (1H, d), 7,17-7,20 (2H, m), 7,31 (2H, m), 7,47 (1H, s), 7,62-7,72 (1H, q).

20

j) 5-{3-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-phényl}-hexanoate d'éthyle.

350 mg de Rhodium/Alumine 5% sont ajoutés à 750 mg (1,22 mmol) de 5-{3-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-phényl}-hexa-2,4-dienoate d'éthyle dans
25 50 ml d'acétate d'éthyle. On fait buller de l'hydrogène dans le milieu pendant 1 heure 30. Le mélange est ensuite filtré sur célite et concentré.

Huile incolore. m= 665 mg. R= 88%.

30 k) 6-{3-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-phényl}-2-méthyl-heptan-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 1(i), par réaction de 0,53 ml (1,6 mmol) de bromure de méthylmagnésium avec 320 mg (0,52 mmol) de 5-{3-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-

silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-phényl}-hexanoate d'éthyle dans 10 ml de THF, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 10 - heptane 90), une huile incolore. (m= 265 mg ; R= 85%) est obtenue.

RMN ¹H (CDCl₃): 0,00 (6H, s), 0,01 (6H, s), 0,85 (9H, s), 0,87 (9H, s), 1,08 (6H, s), 1,15-1,18 (3H, d), 1,15-1,48 (6H, m), 2,63-2,66 (1H, m), 4,58 (2H, s), 4,68 (2H, s), 4,96 (2H, s), 6,73-6,77 (1H, dd, J= 5,6 Hz, J'= 2,6 Hz), 7,05-7,07 (2H, m), 7,16-7,23 (4H, m).

l) 6-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl)-phénoxyméthyl]-phényl]-2-méthyl-heptan-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 3(i), par réaction de 1,25 ml de fluorure de tétrabutylammonium avec 250 mg (0,41 mmol) de 6-{3-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-phényl}-2-méthyl-heptan-2-ol dans 7 ml de THF, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 30 - heptane 70), une huile incolore (m= 130 mg ; R= 85%) est obtenue.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,11 (6H, s), 1,22-1,25 (3H, d), 1,16-1,42 (4H, m), 1,51-1,60 (2H, q), 2,66-2,74 (1H, m), 4,63 (2H, s), 4,65 (2H, s), 5,07 (2H, s), 6,83-6,88 (1H, dd, J= 5,6 Hz, J'= 2,6 Hz), 6,97-6,98 (1H, d, J= 2,5 Hz), 7,11-7,14 (1H, d, J= 7,26 Hz), 7,20-7,32 (4H, m).

EXEMPLE 7

20 7-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl)-phénoxyméthyl]-phényl]-3-éthyl-octan-3-ol.

a) 7-{3-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-phényl}-3-éthyl-octan-3-ol.

De manière analogue à l'exemple 1(i), par réaction de 370 mg (0,6 mmol) de 5-{3-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-phényl}-hexanoate d'éthyle avec 1,8 ml (1,8 mmol) de bromure d'éthylmagnésium, une huile incolore (m= 265 mg ; R= 70%) est obtenue.

RMN ¹H (CDCl₃): 0,00 (6H, s), 0,01 (6H, s), 0,70-0,76 (6H, t), 0,84 (9H, s), 0,87 (9H, s), 1,15-1,18 (3H, d), 1,15-1,53 (10H, m), 2,63-2,66 (1H, m), 4,58 (2H, s), 4,69 (2H, s), 4,96 (2H, s), 6,74-6,77 (1H, dd, J= 5,6 Hz, J'= 2,6 Hz), 7,05-7,07 (2H, m), 7,16-7,22 (4H, m).

b) 7-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl)-phénoxyméthyl]-phényl]-3-éthyl-octan-3-ol.

De manière analogue à l'exemple 3(i), par réaction de 230 mg (0,36 mmol) de 7-{3-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-phényl}-3-éthyl-octan-3-ol avec 1,2 ml de fluorure de tetrabutylammonium, une huile incolore (m= 110 mg ; R= 75%) est obtenue.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃): 0,75-0,81 (6H, t), 1,22-1,25 (3H, d), 1,22-1,69 (10H, m), 2,66-2,75 (1H, m), 4,64 (2H, s), 4,66 (2H, s), 5,07 (2H, s), 6,84-6,89 (1H, dd, J= 5,6 Hz, J'= 2,6 Hz), 6,98-6,99 (1H, d, J= 2,5 Hz), 7,11-7,14 (1H, d, J= 7,3 Hz), 7,21-7,32 (4H, m).

EXEMPLE 8

- 10 5-{2-[4-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol.

a) 6-bromo-2-méthyl-hexan-2-ol.

- 340 ml (476 mmol) de bromure de méthylmagnésium 1,4 M/THF sont ajoutés, goutte à goutte, à -78°C, à une solution de 25 g (120 mmol) d'éthyl-5-bromovalérate dans 150 ml de THF. Le mélange est agité pendant 3 heures à une température comprise entre -78 et -30°C. A -30°C, on ajoute lentement une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. A température ambiante, le milieu est extrait avec de l'éther. La phase étherée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (dichlorométhane).

- 20 Huile jaune. m= 21,5 g. R= 92%.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,23 (6H, s), 1,45-1,59 (4H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 3,40-3,45 (2H, t).

b) 2-(5-bromo-1,1-diméthyl-pentyloxy)-tétrahydro-pyranne.

- Une solution de 21,5 g (0,11 mol) de 6-bromo-2-méthyl-hexan-2-ol dans 150 ml d'éther éthylique avec 15 ml (0,16 mol) de dihydropyranne et 100 mg d'acide *para*-toluène sulfonique est agitée une nuit à température ambiante. On ajoute, alors, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium et on extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (dichlorométhane 70 - heptane 30).

- 30 Huile jaune. m= 29,2 g. R= 95%.

c) 7-bromo-2-méthyl-heptan-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 8(a), par réaction de 160 ml (0,48 mol) de bromure de méthylmagnésium avec 26,8 g (0,12 mol) d'éthyl-6-bromohexanoate, une huile jaunâtre (m= 25,2 g ; R= 100%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): 1,21 (6H, s), 1,37-1,50 (6H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 3,39-3,44 (2H, t).

5

d) 2-(6-bromo-1,1-diméthyl-hexyloxy)-tétrahydro-pyranne

De manière analogue à l'exemple 8(b), par réaction de 14,11 g (0,168 mol) de dihydropyranne avec 25,2 g (0,12 mol) de 7-bromo-2-méthyl-heptan-2-ol, une huile jaunâtre (m= 34,8 g ; R= 90%) est obtenue.

10 **RMN 1H** (CDCl₃): 1,18-1,20 (6H, d), 1,39-1,90 (14H, m), 3,38-3,44 (2H, t), 3,38-3,48 (1H, m), 3,92-3,96 (1H, m), 4,69-4,71 (1H, d).

e) (4-bromo-benzyl)-phosphonate d'éthyle.

Une solution de 25 g (0,1 mol) de bromure de 4-bromobenzyle et 19 ml (0,11 mol) de triéthylphosphite est chauffée à 100°C pendant 24 heures. A température ambiante, le résidu

15 est purifié sur colonne de silice (dichlorométhane puis acétate d'éthyle).

Huile jaune. m= 31 g. R= 100%.

RMN 1H (CDCl₃): 1,22-1,28 (6H, t), 3,05-3,13 (2H, d), 3,96-4,08 (4H, q), 7,15-7,19 (2H, dd, J= 6 Hz, J'= 2,4 Hz), 7,42-7,45 (2H, d, J= 8 Hz).

20

f) 3-(tétrahydro-pyran-2-yl)-5-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-benzaldehyde.

30,25 ml (0,33 mol) de dihydropyranne sont ajoutés, goutte à goutte, à une solution de 11,5 g (0,083 mol) de 3,5-dihydroxybenzaldehyde et 1,05 g (4,18 mmol) de pyridinium *para*-toluène sulfonate dans 250 ml de dichlorométhane. Le mélange est agité pendant 2 heures à

25 température ambiante. Le milieu réactionnel est versé dans une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (dichlorométhane).

Huile jaune. m= 22,8 g. R= 90%.

RMN 1H (CDCl₃): 1,57-1,71 (6H, m), 1,83-2,06 (6H, m), 3,60-3,65 (2H, m), 3,83-3,93 (2H, m), 5,46-5,49 (2H, m), 7,02 (1H, s), 7,20-7,21 (2H, c), 9,90 (1H, s).

30

g) (3-bromo-benzyl)-phosphonate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 8(e), par réaction de 25,2 g (0,1 mol) de bromure 3-bromobenzyle avec 19 ml (0,11 mol) de triéthylphosphite, une huile jaunâtre (m= 32,6 g ; R= 100%) est obtenue.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,26-1,31 (6H, t), 3,06-3,15 (2H, d), 3,97-4,09 (4H, q), 7,14-7,23 (2H, m), 7,36-7,44 (2H, m).

h) 4-bromo-{2-[3-(tétrahydro-pyran-2-yl)-5-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phényl]-vinyl}-phényl.

De manière analogue à l'exemple 1(g), par réaction de 157 mg (5,2 mmol) d'hydru de sodium avec une solution de 1,32 g (4,3 mmol) de 3-(tétrahydro-pyran-2-yl)-5-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-benzaldehyde et 1,59 g (5,2 mmol) de (4-bromo-benzyl)-phosphonate d'éthyle dans 30 ml de THF, après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 60 - heptane 40), un solide jaunâtre (m= 1,78 g ; R= 90%) est obtenu. Tf= 77-9°C.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,57-1,76 (6H, m), 1,83-2,07 (6H, m), 3,60-3,65 (2H, m), 3,88-3,97 (2H, m), 5,44-5,45 (2H, d), 6,72 (1H, s), 6,86 (2H, s), 6,99 (2H, s), 7,32-7,35 (2H, d, J= 8,5 Hz), 7,44-7,47 (2H, d, J= 8,4 Hz).

i) 3-bromo-{2-[3-(tétrahydro-pyran-2-yl)-5-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phényl]-vinyl}-phényl.

De manière analogue à l'exemple 1(g), par réaction de 3,08 g (0,01 mol) de 3-(tétrahydro-pyran-2-yl)-5-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-benzaldehyde et de 3,68 g (0,12 mol) de (3-bromo-benzyl)-phosphonate d'éthyle avec 362 mg (0,012 mol) d'hydru de sodium, une huile jaunâtre (m= 4,43 g ; R= 96%) est obtenue.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,58-1,77 (6H, m), 1,83-2,07 (6H, m), 3,61-3,65 (2H, m), 3,88-3,97 (2H, m), 5,44-5,45 (2H, m), 6,72 (1H, s), 6,86 (2H, s), 6,92-7,06 (2H, q), 7,17-7,23 (1H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,63 (1H, s).

j) 2-[5-(4-{2-[3-(tétrahydro-pyran-2-yl)-5-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phényl]-vinyl}-phényl)-1,1-diméthyl-pentyloxy]-tétrahydro-pyranne.

2,17 g (7,8 mmol) de 2-(5-bromo-1,1-diméthyl-pentyloxy)-tetrahydro-pyranne sont ajoutés, à 35°C, à une solution de 208 mg (8,6 mmol) de magnésium dans 8 ml de THF anhydre avec un cristal d'iode. Le magnésien est chauffé à 35°C pendant 4 heures. A température ambiante, on

ajoute 1,43 g (3,11 mmol) de 4-bromo-{2-[3-(tétrahydro-pyran-2-yl)-5-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phényl]-vinyl}-phényl, 63 mg (0,12 mmol) de [1,2-bis(diphénylphosphino)éthane]dichloronickel et 6 ml d'éther anhydre et on rechauffe à 35°C toute la nuit. Le milieu réactionnel est versé dans une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le produit est purifié sur colonne de silice (acétate d'éthyle 10 - heptane 90).

Huile jaunâtre. m= 1,75 g. R= 97%.

RMN 1H (CDCl₃): 1,18-1,20 (6H, d), 1,26 (6H, s), 1,37-2,05 (24H, m), 2,58-2,64 (2H, t), 3,40-3,45 (1H, m), 3,60-3,65 (2H, m), 3,90-3,97 (3H, m), 4,68 (1H, m), 5,44-5,46 (2H, d), 6,69 (1H, s), 6,86 (2H, s), 6,93-7,09 (2H, q), 7,14-7,17 (2H, d, J= 8 Hz), 7,38-7,41 (2H, d, J= 8 Hz).

k) 5-{2-[4-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol.

Une solution de 1,74 g (3 mmol) de 2-[5-(4-{2-[3-(tétrahydro-pyran-2-yl)-5-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phényl]-vinyl}-phényl)-1,1-diméthyl-pentyloxy]-tétrahydro-pyranne dans 50 ml d'acide acétique, 25 ml de THF et 12 ml d'eau est agitée une nuit à température ambiante. Elle est ensuite évaporée à sec et le résidu ainsi obtenu est trituré dans un mélange d'éther éthylique et hexane. Après filtration, le produit est séché.

Cristaux blancs. m= 423 mg. R= 55%. Tf= 177-8°C.

RMN 1H (DMSO): 1,23 (6H, s), 1,53 (4H, m), 1,72 (2H, m), 2,72-2,75 (2H, t), 4,24 (1H, OH, s), 6,33 (1H, s), 6,61 (2H, s), 7,17 (2H, s), 7,34-7,37 (2H, d, J= 7,6 Hz), 7,64-7,67 (2H, d, J= 7,7 Hz), 9,42 (2H, OH, s).

EXEMPLE 9

5-{2-[4-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-éthyl}-benzène-1,3 diol.

Dans un réacteur, on place 414 mg (1,27 mmol) de 5-{2-[4-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol dans 40 ml de dioxanne et 42 mg de Palladium/charbon 10%. On exerce une pression d'hydrogène de 7 bars pendant 4 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est filtré sur célite et le filtrat est évaporé. Le produit est cristallisé dans un mélange acétate d'éthyle/hexane.

Poudre blanchâtre. m= 227 mg. R= 69%. Tf= 144-5°C.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,19 (6H, s), 1,28-1,66 (6H, m), 2,55-2,61 (2H, t), 2,72-2,83 (4H, m), 6,20-6,24 (3H, m), 7,07 (4H, s), 8,12 (2H, OH, s).

EXEMPLE 10

5 5-{2-[4-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]vinyl}-benzène-1,3-diol.

a) 2-[6-(4-{2-[3-(tétrahydro-pyran-2-yl)-5-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phényl]-vinyl}-phényl)-1,1-diméthyl-hexyloxy]-tétrahydro-pyranne.

De manière analogue à l'exemple 8(j), par réaction de 4,33 g (9,42 mmol) de 4-bromo-{2-
10 [3-(tétrahydro-pyran-2-yl)-5-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phényl]-vinyl}-phényl dans 12 ml d'éther avec la solution de 630 mg (26 mmol) de magnésium, 7 g (23,8 mmol) de 2-(6-bromo-1,1-diméthyl-hexyloxy)-tétrahydro-pyranne dans 20 ml de THF et catalysée par 193 mg (0,36 mmol) de [1,2-bis-(diphénylphosphino)éthane]dichloronickel, une huile jaunâtre (m= 5 g ; R= 90%) est obtenue.

15 RMN ¹H (CDCl₃): 1,18-1,20 (6H, d), 1,26-1,63 (20H, m), 1,84-1,87 (4H, m), 1,97-2,01 (2H, m), 2,57-2,63 (2H, t), 3,41-3,45 (1H, m), 3,60-3,65 (2H, m), 3,90-3,97 (3H, m), 4,69 (1H, m), 5,45-5,46 (2H, m), 6,69 (1H, s), 6,86 (2H, s), 6,93-7,09 (2H, q), 7,13-7,17 (2H, d, J= 8 Hz), 7,38-7,41 (2H, d, J= 8 Hz).

20 b) 5-{2-[4-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]vinyl}-benzène-1,3-diol.

De manière analogue à l'exemple 8(k), par réaction de 4,98 g (8,4 mmol) de 2-[6-(4-{2-[3-(tétrahydro-pyran-2-yl)-5-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phényl]-vinyl}-phényl)-1,1-diméthyl-hexyloxy]-tétrahydro-pyranne avec la solution de 100 ml d'acide acétique, 50 ml de THF et 25 ml d'eau, des cristaux blanchâtres (m= 1,85 g ; R= 65%) sont obtenus. Tf= 158-60°C.

25 RMN ¹H (CDCl₃): 1,19 (6H, s), 1,35-1,43 (6H, m), 1,63 (2H, m), 2,08 (1H, OH, s), 2,56-2,62 (2H, t), 6,33 (1H, s), 6,52-6,53 (2H, d), 6,86-7,03 (2H, q), 7,12-7,15 (2H, d, J= 8 Hz), 7,36-7,39 (2H, d, J= 8 Hz), 8,40 (2H, OH, s).

EXEMPLE 11

30 5-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]vinyl}-benzène-1,3-diol.

a) 2-[6-(3-{2-[3-(tétrahydro-pyran-2-yl)-5-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phényl]-vinyl}-phényl)-1,1-diméthyl-hexyloxy]-tétrahydro-pyranne.

De manière analogue à l'exemple 8(j), par réaction de 4,39 g (9,56 mmol) de 3-bromo-{2-[3-(tétrahydro-pyran-2-yl)-5-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phényl]-vinyl}-phényl dans 12 ml d'éther avec la solution de 630 mg (26 mmol) de magnésium, de 7 g (23,8 mmol) de 2-(6-bromo-1,1-diméthyl-hexyloxy)-tétrahydro-pyranne dans 20 ml de THF et catalysée par 193 mg (0,36 mmol) de [1,2-bis-(diphénylphosphino)éthane]dichloronickel, une huile jaunâtre (m= 4,5 g ; R= 79%) est obtenue.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,18-1,20 (6H, d), 1,26-1,67 (20H, m), 1,84-1,87 (4H, m), 2,01 (2H, m), 2,58-2,64 (2H, t), 3,41-3,45 (1H, m), 3,61-3,65 (2H, m), 3,90-3,97 (3H, m), 4,69 (1H, m), 5,45-5,46 (2H, m), 6,70 (1H, s), 6,87 (2H, s), 6,96-7,08 (3H, m), 7,21-7,30 (3H, m).

10

b) 5-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol.

De manière analogue à l'exemple 8(k), par réaction de 4,50 g (7,6 mmol) de 2-[6-(3-{2-[3-(tétrahydro-pyran-2-yl)-5-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phényl]-vinyl}-phényl)-1,1-diméthyl-hexyloxy]-tétrahydro-pyranne avec la solution de 100 ml d'acide acétique, 50 ml de THF et 25 ml d'eau, et après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 50 - heptane 50), des cristaux beiges (m= 1,23 g ; R= 48%) sont obtenus. Tf= 98-100°C.

15

RMN ¹H (CDCl₃): 1,20 (6H, s), 1,35-1,44 (6H, m), 1,64-1,67 (2H, m), 2,57-2,63 (2H, t), 6,35 (1H, s), 6,55 (2H, s), 6,96-6,97 (2H, d), 7,03-7,06 (1H, d, J= 6,6 Hz), 7,19-7,29 (3H, m), 8,22 (2H, OH, s).

20

EXEMPLE 12

5-{2-[4-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-éthyl}-benzène-1,3-diol.

De manière analogue à l'exemple 9(a), par réaction de 1 g (2,9 mmol) de 5-{2-[4-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]vinyl}-benzène-1,3-diol avec 100 mg de Palladium/charbon 10%, des cristaux blanchâtres (m= 728 mg ; R= 91%) sont obtenus. Tf= 128-30°C.

25

RMN ¹H (CDCl₃): 1,19 (6H, s), 1,33-1,42 (6H, m), 1,61-1,63 (2H, m), 1,99 (1H, OH, s), 2,53-2,59 (2H, t), 2,73-2,86 (4H, m), 6,24 (3H, s), 7,05-7,12 (4H, dd, J= 8,8 Hz), 8,08 2H, OH, s).

30

EXEMPLE 13

5-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-éthyl}-benzène-1,3-diol.

De manière analogue à l'exemple 9(a), par réaction de 600 mg (1,76 mmol) de 5-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol avec 60 mg de Palladium/charbon 10%, des cristaux rosâtres (m= 368 mg ; R= 61%) sont obtenus. Tf= 102-3°C.

RMN 1H (CDCl₃): 1,20 (6H, s), 1,23-1,56 (8H, m), 1,99 (1H, OH, s), 2,46-2,52 (2H, t), 2,74-
5 2,82 (4H, m), 6,14-6,18 (3H, m), 6,47 (2H, OH, s), 6,79 (1H, s), 6,92-6,97 (2H, m), 7,11-7,17 (1H, t).

EXEMPLE 14

2-hydroxyméthyl-4-{2-[3-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-phénol.

10

a) 4-bromo-2-hydroxyméthyl-phénol .

De manière analogue à l'exemple 3(a), par réaction de 190 mg (5 mmol) de borohydrure de sodium avec 1 g (5 mmol) de 5-bromosalicylaldehyde dans 10 ml de méthanol et 15 ml de THF, des cristaux beiges (m= 900 mg ; R= 89%) sont obtenus.

15 RMN 1H (CDCl₃ + DMSO): 4,47 (1H, OH, s), 4,71 (2H, s), 6,73-6,76 (1H, d, J= 9,2 Hz), 7,19-7,22 (2H, m), 8,82 (1H, OH, s).

b) 6-bromo-2,2-diméthyl-4H-benzo[1,3]dioxine.

59 ml (0,48 mol) de diméthoxypropane et 2 g (0,01 mol) d'acide *para*-toluène sulfonique sont
20 ajoutés à 42,5 g (0,2 mol) de 4-bromo-2-hydroxyméthyl-phénol dans 400 ml de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est agité toute une nuit à température ambiante. Il est versé dans de l'eau glacée et extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le produit est purifié sur colonne de silice (dichlorométhane).

Huile jaune. m= 47,2 g. R= 93%.

25 RMN 1H (CDCl₃): 1,52 (6H, s), 4,80 (2H, s), 6,68-6,72 (1H, d, J= 8,7 Hz), 7,09-7,10 (1H, d, J= 2,2 Hz), 7,22-7,27 (1H, m).

c) 2,2-diméthyl-4H-benzo[1,3]dioxine-6-carbaldéhyde.

De manière analogue à l'exemple 4(c), par réaction de 49 ml de n-Butyllithium 2,5 M/Hexane,
30 à -78°C, avec 27 g 111 mmol) de 6-bromo-2,2-diméthyl-4H-benzo[1,3]dioxine dans 200 ml de THF et 30 minutes après, avec 8,5 ml (111 mmol) de diméthylformamide, après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 70 - heptane 30), des cristaux blancs (m=

7,7 g ; R= 36%) sont obtenus. (rendement faible, le produit se dégrade très rapidement). Tf= 49-51°C.

RMN 1H (CDCl₃): 1,57 (6H, s), 4,90 (2H, s), 6,91-6,94 (1H, d, J= 8,4 Hz), 7,55 (1H, t), 7,68-7,72 (1H, dd, J= 6,5 Hz, J'= 1,9 Hz).

5

d) 6-[2-(3-bromo-phényl)-vinyl]-2,2-diméthyl-4H-benzo[1,3]dioxine.

De manière analogue à l'exemple 1(g), par réaction de 78 mg (2,59 mmol) d'hydru de sodium avec 410 mg (2,14 mmol) de 2,2-diméthyl-4H-benzo[1,3]dioxine-6-carbaldéhyde et 775 mg (2,52 mmol) de (3-bromo-benzyl)-phosphonate d'éthyle dans 20 ml de THF, des cristaux jaunâtres (m= 596 mg ; R= 81%) sont obtenus. Tf= 128-9°C.

10

RMN 1H (CDCl₃): 1,56 (6H, s), 4,87 (2H, s), 6,80-6,89 (2H, m), 6,98-7,04 (1H, d, J= 16,3 Hz), 7,11 (1H, s), 7,16-7,22 (1H, m), 7,31-7,38 (3H, m), 7,62 (1H, s).

15

e) 2,2-diméthyl-6-(2-{3-[5-méthyl-5-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-hexyl]-phényl}-vinyl)-4H-benzo[1,3]dioxine.

De manière analogue à l'exemple 8(j), par réaction de 500 mg (1,45 mmol) de 6-[2-(3-bromo-phényl)-vinyl]-2,2-diméthyl-4H-benzo[1,3]dioxine dans 2 ml d'éther avec la solution de 97 mg (4 mmol) de magnésium, 2,02 g (7,24 mmol) de 2-(5-bromo-1,1-diméthyl-pentyloxy)-tétrahydro-pyranne dans 7 ml de THF et catalysée par 31 mg (0,058 mmol) de [1,2-bis-(diphénylphosphino)éthane]dichloronickel, une huile jaune (m= 323 mg ; R= 48%) est obtenue.

20

RMN 1H (CDCl₃): 1,19-1,21 (6H, d), 1,56 (6H, s), 1,48-1,82 (12H, m), 2,60-2,66 (2H, t), 3,43-3,45 (1H, m), 3,91 (1H, m), 4,69 (1H, m), 4,87 (2H, s), 6,79-6,83 (1H, d, J= 8,4 Hz), 6,96-6,99 (1H, d, J= 7,2 Hz), 7,05-7,07 (1H, d, J= 4,95 Hz), 7,12 (1H, s), 7,21-7,35 (4H, m).

25

f) 2-hydroxyméthyl-4-{2-[3-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-phénol.

De manière analogue à l'exemple 8(k), par réaction de 313 mg (0,67 mmol) de 2,2-diméthyl-6-(2-{3-[5-méthyl-5-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-hexyl]-phényl}-vinyl)-4H-benzo[1,3]dioxine dans 10 ml d'acide acétique, 5 ml de THF et 2,5 ml d'eau, et après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 40 - heptane 60), des cristaux blancs (m= 91 mg ; R= 40 %) sont obtenus. Tf= 130-1°C.

30

RMN ¹H (CDCl₃): 1,01 (6H, s), 1,32 (4H, m), 1,51 (2H, m), 2,50-2,56 (2H, t), 4,04 (1H, OH s), 4,44-4,46 (2H, d, J= 4,4 Hz), 4,98 (1H? OH, m), 6,70-6,74 (1H, d, J= 8,3 Hz), 6,88-7,34 (7H, m), 7,50 (1H, s), 9,51 (1H, OH, s).

5 EXEMPLE 15

2-hydroxyméthyl-4-{2-[4-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-phénol.

a) 6-[2-(4-bromo-phényl)-vinyl]-2,2-diméthyl-4H-benzo[1,3]dioxine.

De manière analogue à l'exemple 1(g), par réaction de 188 mg (6,24 mmol) d'hydru de sodium avec 1 g (5,2 mmol) de 2,2-diméthyl-4H-benzo[1,3]dioxine-6-carbaldéhyde et 1,52 g (5,2 mmol) de (4-bromo-benzyl)-phosphonate d'éthyle dans 10 ml de THF, un solide blanc (m= 1,4 g ; R= 78%) est obtenu.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,55 (6H, s), 4,86 (2H, s), 6,79-6,96 (3H, m), 7,03 (1H, s), 7,30-7,33 (3H, m), 7,43-7,46 (2H, d, J= 8,5 Hz).

15

b) 2,2-diméthyl-6-(2-{4-[5-méthyl-5-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-hexyl]-phényl}-vinyl)-4H-benzo[1,3]dioxine.

De manière analogue à l'exemple 8(j), par réaction de 500 mg (1,45 mmol) de 6-[2-(4-bromo-phényl)-vinyl]-2,2-diméthyl-4H-benzo[1,3]dioxine dans 2 ml d'éther avec la solution de 97 mg (4 mmol) de magnésium, 2,02 g (7,24 mmol) de 2-(5-bromo-1,1-diméthyl-pentyloxy)-tétrahydro-pyranne dans 7 ml de THF et catalysée par 31 mg (0,058 mmol) de [1,2-bis-(diphénylphosphino)éthane]dichloronickel, un solide jaunâtre (m= 654 mg ; R= 97%) est obtenu. Tf= 86-7°C.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,18-1,20 (6H, d), 1,50-1,83 (18H, m), 2,58-2,61 (2H, t), 3,45 (1H, m), 3,93 (1H, m), 4,71 (1H, m), 4,87 (2H, m), 6,79-6,82 (1H, m), 6,96 (2H, m), 7,12-7,17 (3H, m), 7,31-7,40 (3H, m).

25

c) 2-hydroxyméthyl-4-{2-[4-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-phénol.

De manière analogue à l'exemple 8(k), par réaction de 640 mg (1,38 mmol) de 2,2-diméthyl-6-(2-{4-[5-méthyl-5-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-hexyl]-phényl}-vinyl)-4H-benzo[1,3]dioxine dans 24 ml de la solution (20 ml d'acide acétique + 10 ml de THF + 5 ml d'eau), une poudre blanche (m= 140 mg ; R= 50%) est obtenue. Tf= 139-40°C.

30

RMN ¹H (DMSO): 1,11 (6H, s), 1,42 (4H, m), 1,60 (2H, m), 2,57-2,63 (2H, t), 4,14 (1H, s), 4,55-4,57 (2H, d, J= 4,6 Hz), 5,09 (1H, OH, m), 6,81-6,84 (1H, d, J= 8,3 Hz), 6,98-7,14 (2H, m), 7,21-7,24 (2H, d, J= 8,1 Hz), 7,32-7,35 (1H, d, J= 8,9 Hz), 7,50-7,53 (2H, d, J= 7,8 Hz), 7,60 (1H, s), 9,61 (1H, s).

5

EXEMPLE 16

2-hydroxyméthyl-4-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-phénol.

a) 2,2-diméthyl-6-(2-{3-[6-méthyl-6-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-heptyl]-phényl}-vinyl)-4H-
10 benzo[1,3]dioxine.

De manière analogue à l'exemple 8(j), par réaction de 467 mg (1,35 mmol) de 6-[2-(3-bromo-phényl)-vinyl]-2,2-diméthyl-4H-benzo[1,3]dioxine dans 2 ml d'éther avec la solution de 90 mg (3,71 mmol) de magnésium, 990 mg (3,37 mmol) de 2-(6-bromo-1,1-diméthyl-hexyloxy)-
15 tétrahydro-pyranne dans 3,5 ml de THF et catalysée par 29 mg (0,05 mmol) de [1,2-bis-(diphénylphosphino)éthane]dichloronickel, une huile jaunâtre (m= 363 mg ; R= 56%) est obtenue.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,18-1,20 (6H, d), 1,56 (6H, s), 1,35-1,83 (14H, m), 2,58-2,64 (2H, t), 3,41-3,45 (1H, m), 3,92-3,96 (1H, m), 4,69 (1H, m), 4,87 (2H, s), 6,79-6,83 (1H, d, J= 8,5 Hz), 6,90-7,04 (2H, dd, J= 16,3 Hz, J'= 7,4 Hz), 7,04-7,07 (1H, m), 7,13 (1H, s), 7,21-7,35
20 (4H, m).

b) 2-hydroxyméthyl-4-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-phénol.

De manière analogue à l'exemple 8(k), par réaction de 350 mg (0,73 mmol) de 2,2-diméthyl-6-(2-{3-[6-méthyl-6-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-heptyl]-phényl}-vinyl)-4H-benzo[1,3]dioxine
25 dans 15 ml de la solution (20 ml d'acide acétique + 10 ml de THF + 5 ml d'eau), une poudre blanchâtre (m= 165 mg ; R= 70%) est obtenue. Tf= 120-22°C.

RMN ¹H (DMSO): 0,85 (6H, s), 1,12 (6H, m), 1,40 (2H, m), 2,35-2,41 (2H, t), 3,87 (1H, OH, s), 4,29-4,31 (2H, d, J= 4,8 Hz), 4,83 (1H, t), 6,55-6,59 (1H, d, J= 8,2 Hz), 6,73-7,18 (7H, m), 7,35 (1H, s), 9,36 (1H, s).

30

EXEMPLE 17

2-hydroxyméthyl-4-{2-[4-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-phénol.

a) 2,2-diméthyl-6-(2-{4-[6-méthyl-6-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-heptyl]-phényl}-vinyl)-4H-benzo[1,3]dioxine.

De manière analogue à l'exemple 8(j), par réaction de 467 mg (1,35 mmol) de 6-[2-(4-bromophényl)-vinyl]-2,2-diméthyl-4H-benzo[1,3]dioxine dans 2 ml d'éther avec la solution de 90 mg (3,71 mmol) de magnésium, 990 mg (3,37 mmol) de 2-(6-bromo-1,1-diméthyl-hexyloxy)-tétrahydro-pyranne dans 3,5 ml de THF et catalysée par 29 mg (0,05 mmol) de [1,2-bis-(diphénylphosphino)éthane]dichloronickel, des cristaux blanchâtres (m= 563 mg ; R= 87%) sont obtenus. Tf= 72°C.

RMN 1H (CDCl₃): 1,18-1,20 (6H, d), 1,55 (6H, s), 1,25-1,83 (14H, m), 2,56-2,63 (2H, t), 3,41-3,45 (1H, m), 3,92-3,96 (1H, m), 4,69-4,71 (1H, m), 4,87 (2H, s), 6,79-6,82 (1H, d, J= 8,5 Hz), 6,88-7,02 (2H, dd, J= 16,4 Hz, J'= 2,3 Hz), 7,11-7,16 (3H, m), 7,30-7,33 (1H, d, J= 8,5 Hz), 7,37-7,40 (2H, d, J= 8,1 Hz).

b) 2-hydroxyméthyl-4-{2-[4-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-phénol.

De manière analogue à l'exemple 8(k), par réaction de 548 mg (1,14 mmol) de 2,2-diméthyl-6-(2-{4-[6-méthyl-6-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-heptyl]-phényl}-vinyl)-4H-benzo[1,3]dioxine dans 20 ml de la solution (20 ml d'acide acétique + 10 ml de THF + 5 ml d'eau), une poudre blanche (m= 290 mg ; R= 72%) est obtenue. Tf= 145-6°C.

RMN 1H (DMSO): 0,87 (6H, s), 1,13 (6H, m), 1,39 (2H, m), 2,37-2,40 (2H, t), 3,88 (1H, OH, s), 4,30-4,32 (2H, d, J= 5,1 Hz), 4,83-4,85 (1H, t), 6,57-6,6 (1H, d, J= 8,25 Hz), 6,74-6,89 (2H, m), 6,96-6,99 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,07-7,11 (1H, d, J= 8,3 Hz), 7,26-7,29 (2H, d, J= 8 Hz), 7,35 (1H, s), 9,36 (1H, s).

EXEMPLE 18

25 2-hydroxyméthyl-4-{2-[3-(5-hydroxy-5-méthyl-heptyl)-phényl]-éthyl}-phénol.

De manière analogue à l'exemple 9(a), par réaction de 50 mg (0,147 mmol) de 2-hydroxyméthyl-4-{2-[3-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-phénol avec 10 mg de Palladium/charbon 10%, des cristaux blanchâtres (m= 26 mg ; R= 52%) sont obtenus. Tf= 101-4°C.

30 RMN 1H (DMSO): 0,93 (6H, s), 1,23 (4H, m), 1,40 (2H, m), 2,39-2,44 (6H, m), 3,96 (1H, OH, s), 4,32-4,34 (2H, d), 4,78-4,83 (1H, t), 6,51-6,55 (1H, d, J= 8,1 Hz), 6,74-7,07 (6H, m), 8,97 (1H, OH, s).

EXEMPLE 192-hydroxyméthyl-4-{2-[4-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-éthyl}-phénol.

De manière analogue à l'exemple 9(a), par réaction de 110 mg (0,32 mmol) de 2-hydroxyméthyl-4-{2-[4-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-phénol avec 30 mg de Palladium/charbon 10%, des cristaux (m= 81 mg ; R= 74%) sont obtenus. Tf= 124-6°C.

RMN 1H (DMSO): 1,12 (6H, s), 1,42 (4H, m), 1,59 (2H, m), 2,58 (6H, m), 4,52-4,54 (2H, d), 4,98-5,03 (1H, OH, t), 5,84 (1H, s), 6,71-6,74 (1H, d, J= 8,1 Hz), 6,94-6,97 (1H, d, J= 8,3 Hz), 7,14-7,24 (5H, m), 9,17 (1H, OH s).

EXEMPLE 202-hydroxyméthyl-4-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-éthyl}-phénol.

De manière analogue à l'exemple 9(a), par réaction de 97 mg (0,27 mmol) de 2-hydroxyméthyl-4-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-phénol avec 27 mg de Palladium/charbon 10%, des cristaux jaunâtres (m= 70 mg ; R= 73%) sont obtenus. Tf= 73-5°C.

RMN 1H (CDCl₃): 1,21 (6H, s), 1,23-1,61 (8H, m), 2,51-2,57 (3H, t), 2,82 (4H, s), 4,80 (2H, s), 6,75-7,00 (6H, m), 7,15-7,21 (1H, t), 7,36 (1H, OH, s).

EXEMPLE 212-hydroxyméthyl-4-{2-[4-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-éthyl}-phénol.

De manière analogue à l'exemple 9(a), par réaction de 150 mg (0,42 mmol) de 2-hydroxyméthyl-4-{2-[4-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-phénol avec 42 mg de Palladium/charbon 10%, des cristaux (m= 65 mg ; R= 43%) sont obtenus. Tf= 110-1°C.

RMN 1H (DMSO): 0,85 (6H, s), 1,10 (6H, m), 1,34 (2H, m), 2,29-2,35 (6H, m), 3,86 (1H, s), 4,24-4,26 (2H, d), 4,70-4,74 (1H, t), 6,43-6,46 (1H, d, J= 8,09 Hz), 6,66-6,70 (1H, d, J= 8,1 Hz), 6,86-6,96 (5H, m), 8,89 (1H, s).

EXEMPLE 222-hydroxyméthyl-5-{2-[4-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-phénol.

30

a) Acide 2-hydroxy-4-iodo-benzoïque.

40 g (1 mol) de soude sont ajoutés à 55,6 g (0,2 mol) de méthyl-4-iodosalicylate dans 600 ml de THF, 10 ml de méthanol et 10 ml d'eau. La solution est chauffée à 40°C pendant la nuit. Elle est, alors, évaporée. Le résidu est repris par de l'eau. On acidifie à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée
5 plusieurs fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le produit est trituré dans un mélange dichlorométhane - hexane puis est filtré.

Poudre orange. m= 48,53 g. R= 92%.

RMN 1H (CDCl₃): 7,20-7,24 (1H, dd, J= 6,8 Hz, J'= 1,5 Hz), 7,36-7,37 (1H, d, J= 1,5 Hz), 7,52-7,56 (1H, d, J= 8,3 Hz), 11,29 (1H, s).

10

b) 5-hydroxyméthyl-5-iodo-phénol.

De manière analogue à l'exemple 1(c), par réaction de 300 ml de borane 1M/THF avec 48,45 g (0,183 mol) de l'acide 2-hydroxy-4-iodo-benzoïque dans un litre de THF, après purification sur colonne de silice (dichlorométhane puis acétate d'éthyle), des cristaux beiges (m= 26,82 g
15 ; R= 59%) sont obtenus.

RMN 1H (CDCl₃): 4,69 (2H, s), 6,80-6,83 (1H, d, J= 7,9 Hz), 7,12-7,16 (1H, dd, J= 6,3 Hz, J'= 1,6 Hz), 7,21-7,22 (1H, d, J= 1,6 Hz), 8,94 (1H, s).

c) 7-iodo-2,2-diméthyl-4H-benzo[1,3]dioxine.

20 De manière analogue à l'exemple 14(b), par réaction de 22,7 g (0,218 mol) de 2,2-diméthoxypropane, 554 mg (2,9 mmol) d'acide *para*-toluène sulfonique avec 24,25 g (0,097 mol) de 5-hydroxyméthyl-5-iodo-phénol dans 500 ml de DMF, après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 50 - heptane 50), des cristaux blancs (m= 21,88 g ; R= 78%) sont obtenus. Tf= 50-2°C.

25 RMN 1H (CDCl₃): 1,52 (6H, s), 4,77 (2H, s), 6,70 (1H, m), 7,19-7,22 (2H, m).

d) 2,2-diméthyl-4H-benzo[1,3]dioxine-7-carbaldéhyde.

De manière analogue à l'exemple 4(c), par réaction de 31 ml de n-Butyllithium 2,5 M/Hexane, à -78°C, avec 20,4 g (70 mmol) de 7-iodo-2,2-diméthyl-4H-benzo[1,3]dioxine dans 300 ml de
30 THF et 30 minutes après, avec 6 ml (77 mmol) de diméthylformamide, après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 60 - heptane 40), des cristaux jaunâtres (m= 10,38 g ; R= 85%) sont obtenus. Tf= 53-4°C.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,56 (6H, s), 4,90 (2H, s), 7,11-7,14 (1H, d, J= 7,8 Hz), 7,31-7,32 (1H, d, J= 1,26 Hz), 7,40-7,44 (1H, dd, J= 6,4 Hz, J'= 1,4 Hz), 9,91 (1H, s).

e) 7-[2-(4-bromo-phényl)- vinyl]-2,2-diméthyl-4H-benzo[1,3]dioxine.

- 5 De manière analogue à l'exemple 1(g), par réaction de 724 mg (24 mmol) d'hydruure de sodium avec 3,84 g (20 mmol) de 2,2-diméthyl-4H-benzo[1,3]dioxine-7-carbaldéhyde et 7,37 g (24 mmol) de (4-bromo-benzyl)-phosphonate d'éthyle dans 110 ml de THF, un solide blanc (m= 6,5 g ; R= 94%) est obtenu. Tf= 137-9°C.

10 RMN ¹H (CDCl₃): 1,55 (6H, s), 4,85 (2H, s), 6,93-7,05 (5H, m), 7,32-7,35 (2H, d, J= 8,5 Hz), 7,44-7,47 (2H, d, J= 8,5 Hz).

f) 2,2-diméthyl-7-(2-{4-[5-méthyl-5-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-hexyl]-phényl}-vinyl)-4H-benzo[1,3]dioxine.

- 15 De manière analogue à l'exemple 8(j), par réaction de 1,7 g (4,9 mmol) de 7-[2-(4-bromo-phényl)-vinyl]-2,2-diméthyl-4H-benzo[1,3]dioxine dans 6 ml d'éther avec la solution de 330 mg (13,5 mmol) de magnésium, 3,43 g (12,3 mmol) de 2-(5-bromo-1,1-diméthyl-pentyloxy)-tétrahydro-pyranne dans 12 ml de THF et catalysée par 105 mg (0,199 mmol) de [1,2-bis-(diphénylphosphino)éthane]dichloronickel, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 10 - heptane 90), des cristaux blancs (m= 2,02 g ; R= 89%) sont obtenus. Tf= 70-4°C.

20 RMN ¹H (CDCl₃): 1,11-1,14 (6H, d), 1,49 (6H, s), 1,19-1,76 (12 H, m), 2,52-2,58 (2H, t), 3,34-3,38 (1H, m), 3,85-3,89 (1H, m), 4,62-4,64 (1H, m), 4,78 (2H, s), 6,85-7,02 (6H, m), 7,08-7,11 (2H, d, J= 8 Hz), 7,32-7,35 (2H, d, J= 8 Hz).

g) 2-hydroxyméthyl-5-{2-[4-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-phénol.

- 25 De manière analogue à l'exemple 8(k), par réaction de 2 g (4,3 mmol) de 2,2-diméthyl-7-(2-{4-[5-méthyl-5-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-hexyl]-phényl}-vinyl)-4H-benzo[1,3]dioxine dans une solution de 50 ml d'acide acétique + 25 ml de THF + 12,5 ml d'eau, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 50 - heptane 50), une poudre blanche (m= 44 mg ; R= 3%) est obtenue. Tf= 163-5°C.

30 RMN ¹H (DMSO): 0,87 (6H, s), 1,18 (4H, m), 1,36 (2H, m), 2,40 (2H, t), 3,89 (1H, s), 4,30 (2H, s), 6,77 (1H, s), 6,88 (3H, m), 6,99-7,02 (2H, d, J= 7,6 Hz), 7,08-7,11 (1H, d, J= 7,9 Hz), 7,30-7,33 (2H, d, J= 7,8 Hz), 9,24 (1H, s).

EXEMPLE 23

6-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-2-méthyl-heptan-2-ol.

5 a) 6-{3-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-4-(1,1,2,2-tétraméthyl-propoxyméthyl)-benzyloxy]-phényl}-2-méthyl-heptan-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 3(j), par réaction de 24 mg (0,1 mmol) de 3-(5-hydroxy-1,5-diméthyl-hexyl)-phénol, de 3,4 mg (0,11 mmol) d'hydrure de sodium 80% dans 2 ml de
10 diméthylformamide avec 50 mg (0,1 mmol) de 4-bromométhyl-1-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-2-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy méthyl)-benzène dans 4 ml de diméthylformamide, après purification sur colonne de silice (Acétate d'éthyle 20 - heptane 80), une huile jaune (m= 50 mg ; R= 77%) est obtenue.

15 RMN 1H (CDCl₃): 0,00 (12H, s), 0,84 (18H, s), 1,06 (6H, s), 1,11-1,14 (3H, d), 1,19-1,48 (6H, m), 2,56-2,58 (1H, m), 4,65 (2H, s), 4,66 (2H, s), 4,95 (2H, s), 6,67-6,71 (3H, m), 7,07-7,13 (1H, m), 7,21-7,25 (1H, d, J= 8,4 Hz), 7,32-7,35 (1H, d, J= 7,8 Hz), 7,41 (1H, s).

b) 6-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-2-méthyl-heptan-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 3(i), par réaction de 50 mg (0,08 mmol) de 6-{3-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-4-(1,1,2,2-tétraméthyl-propoxyméthyl)-benzyloxy]-
20 phényl}-2-méthyl-heptan-2-ol avec 0,17 ml de fluorure de tetrabutylammonium 1M/THF, une huile incolore (m= 29 mg ; R= 94%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): 1,11 (6H, s), 1,20-1,23 (3H, d), 1,33-1,56 (6H, m), 2,60-2,69 (1H, m), 3,64 (2H, OH, s), 4,66 (4H, s), 5,04 (2H, s), 6,76-6,78 (3H, m), 7,15-7,38 (4H, m).

25

EXEMPLE 24

4-[3-(5-hydroxy-1,5-diméthyl-hexyl)-phenoxy-méthyl]-2-hydroxyméthyl-phenol.

a) (2,2-diméthyl-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)méthanol.

30 De manière analogue à l'exemple 3(a), par réaction de 115 mg (3 mmol) de borohydrure de sodium avec 580 mg (3 mmol) de 2,2-diméthyl-4H-benzo[1,3]dioxine-6-carbaldéhyde dans

15 ml de méthanol et 10 ml de THF, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 30 - heptane 70), un solide blanc (m= 500 mg ; R= 85%) est obtenu. Tf= 42-4°C.

b) 6-bromométhyl-2,2-diméthyl-4H-benzo[1,3]dioxine.

- 5 De manière analogue à l'exemple 3(b), par réaction de 2,5 ml (5,6 mmol) de trioctylphosphine, de 1,9 g (5,6 mmol) de tétrabromure de carbone avec 500 mg (2,6 mmol) de (2,2-diméthyl-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)méthanol dans 20 ml d'éther éthylique, après purification sur colonne de silice (AcOEt 8 - Heptane 92), une huile incolore (m= 445 mg ; R= 67%) est obtenue.

10

c) 6-[3-(2,2-diméthyl-4H-benzo[1,3]dioxin-6-ylméthoxy)-phényl]-2-méthyl-heptan-2-ol.

- De manière analogue à l'exemple 3(j), par réaction de 44 mg (0,2 mmol) de 3-(5-hydroxy-1,5-diméthyl-hexyl)-phénol, de 6,2 mg (0,22 mmol) d'hydruure de sodium 80% dans 5 ml de diméthylformamide avec 52 mg (0,2 mmol) de 6-bromométhyl-2,2-diméthyl-4H-benzo[1,3]dioxine dans 5 ml de diméthylformamide, après purification sur colonne de silice (Acétate d'éthyle 20 - heptane 80), une huile incolore (m= 43 mg ; R= 55%) est obtenue.
- 15 RMN 1H (CDCl₃): 1,15 (6H, s), 1,21-1,23 (3H, d), 1,23-1,54 (6H, m), 2,65 (1H, m), 4,86 (2H, s), 4,93 (2H, s), 6,78-6,85 (4H, m), 7,07 (1H, s), 7,20-7,26 (2H, m).

- 20 d) 4-[3-(5-hydroxy-1,5-diméthyl-hexyl)-phénoxyméthyl]-2-hydroxyméthyl-phénol.

- De manière analogue à l'exemple 8(k), par réaction de 43 mg (0,1 mmol) de 6-[3-(2,2-diméthyl-4H-benzo[1,3]dioxin-6-ylméthoxy)-phényl]-2-méthyl-heptan-2-ol dans 2 ml de la solution (5 ml d'acide acétique + 2,5 ml de THF + 1,25 ml d'eau), une huile incolore (m= 12 mg ; R= 31%) est obtenue.
- 25 RMN 1H (CDCl₃): 1,12 (6H, s), 1,19-1,22 (3H, d), 1,32-1,56 (6H, m), 2,59-2,68 (1H, m), 4,81 (2H, s), 4,96 (2H, s), 6,74-6,79 (3H, m), 6,85-6,89 (1H, d, J= 8,2 Hz), 7,07 (1H, s), 7,15-7,22 (2H, m), 7,69 (1H, OH, s).

EXEMPLE 25

- 30 6-[3-[2-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl]-2-méthyl-hexan-2-ol.

a) 3-bromo-[2-{3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl}-vinyl]-phényl.

De manière analogue à l'exemple 1(g), par réaction de 53 mg (1,8 mmol) d'hydru de sodium avec 600 mg (1,5 mmol) de 4-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-benzaldéhyde et 560 mg (1,8 mmol) de (3-bromo-benzyl)-phosphonate d'éthyle dans 30 ml de THF, une huile incolore (m= 830 mg ; R= 100%) est obtenue.

RMN ¹H (CDCl₃): 0,00 (6H, s), 0,02 (6H, s), 0,84 (9H, s), 0,86 (9H, s), 4,64 (2H, s), 4,66 (2H, s), 6,86-7,04 (2H, dd, J= 16,3 Hz, J= 11,6 Hz), 7,08-7,14 (1H, m), 7,24-7,32 (4H, m), 7,48 (1H, s), 7,55 (1H, s).

b) 2-[5-(3-{3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl}-vinyl)-phényl]-1,1-diméthyl-pentyloxy]-tétrahydro-pyranne.

De manière analogue à l'exemple 8(j), par réaction de 236 mg (0,43 mmol) de 3-bromo-[2-{3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl}-vinyl]-phényl dans 1 ml d'éther avec la solution de 29 mg (1,18 mmol) de magnésium, 300 mg (1,07 mmol) de 2-(5-bromo-1,1-diméthyl-pentyloxy)-tétrahydro-pyranne dans 2 ml de THF et catalysée par 10 mg (0,019 mmol) de [1,2-bis-(diphénylphosphino)éthane]dichloronickel, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 3 - heptane 97), une huile jaunâtre (m= 34 mg ; R= 12%) est obtenue.

RMN ¹H (CDCl₃): -0,02 (6H, s), 0,00 (6H, s), 0,82 (9H, s), 0,84 (9H, s), 1,06-1,08 (6H, d), 1,13-1,70 (12H, m), 2,48-2,54 (2H, t), 3,27-3,36 (2H, m), 3,79 (1H, m), 4,62 (2H, s), 4,64 (2H, s), 6,93-6,97 (3H, m), 7,10-7,19 (3H, m), 7,27 (2H, s), 7,46 (1H, s).

c) [2-hydroxyméthyl-5-(2-{3-[5-méthyl-5-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-hexyl]-phényl}-vinyl)-phényl]-méthanol.

De manière analogue à l'exemple 3(i), par réaction de 67 mg (0,1 mmol) de 2-[5-(3-{3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl}-vinyl)-phényl]-1,1-diméthyl-pentyloxy]-tétrahydro-pyranne avec 0,2 ml de fluorure de tetrabutylammonium 1M/THF, une huile jaunâtre (m= 44 mg ; R= 100%) est obtenue.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,19-1,20 (6H, d), 1,43-1,82 (12H, m), 2,61-2,67 (2H, t), 3,42 (1H, m), 3,91 (1H, m), 4,69 (1H, m), 4,75 (2H, s), 4,78 (2H, s), 7,09 (3H, m), 7,26 (2H, m), 7,29-7,35 (2H, m), 7,42-7,45 (1H, m), 7,51 (1H, s).

- d) 6-{3-[2-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-hexan-2-ol.
0,09 ml d'acide sulfurique concentré sont ajoutés à 44 mg (0,1 mmol) de [2-hydroxyméthyl-5-(2-{3-[5-méthyl-5-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-hexyl]-phényl}-vinyl)-phényl]-méthanol dans 1 ml de THF et 1 ml d'eau. La solution est chauffée à 40°C pendant 48 heures. On rajoute de l'eau et on extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le produit est trituré dans un mélange éther - hexane puis est filtré et séché.

Cristaux blanchâtres. m= 15 mg. R= 42%. Tf= 115-7°C.

- RMN 1H (CDCl₃): 1,21 (6H, s), 1,49-1,66 (6H, m), 2,62-2,65 (2H, t), 4,74 (2H, s), 4,77 (2H, s), 7,10-7,51 (9H, m).

EXEMPLE 26

7-{4-[2-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-heptan-2-ol.

- a) 4-bromo-[2-{3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl}-vinyl]-phényl.
De manière analogue à l'exemple 1(g), par réaction de 61 mg (2,03 mmol) d'hydruide de sodium avec 667 mg (1,69 mmol) de 4-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-benzaldéhyde et 623 mg (2,03 mmol) de (4-bromo-benzyl)-phosphonate d'éthyle dans 15 ml de THF, après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 10 - heptane 90), des cristaux blancs (m= 790 mg ; R= 85%) sont obtenus.
Tf= 80-1°C.
RMN 1H (CDCl₃): 0,00 (6H, s), 0,02 (6H, s), 0,84 (9H, s), 0,86 (9H, s), 4,64 (2H, s), 4,66 (2H, s), 6,88-7,04 (2H, q), 7,25-7,30 (4H, m), 7,35-7,38 (2H, d), 7,48 (1H, s).

- b) 2-[6-(4-{2-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl]-vinyl}-phényl)-1,1-diméthyl-hexyloxy]-tétrahydro-pyranne.
De manière analogue à l'exemple 8(j), par réaction de 390 mg (0,71 mmol) de 4-bromo-[2-{3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl}-vinyl]-phényl dans 1 ml d'éther avec la solution de 48 mg (1,96 mmol) de magnésium, 520 mg (1,77 mmol) de 2-(6-bromo-1,1-diméthyl-hexyloxy)-tétrahydro-pyranne dans 2 ml de THF et catalysée par 15 mg (0,028 mmol) de [1,2-bis-(diphénylphosphino)éthane]dichloronickel, après purification sur colonne

de silice (acétate d'éthyle 3 - heptane 97), une huile jaunâtre (m= 347 mg ; R= 72%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl3): 0,00 (6H, s), 0,02 (6H, s), 0,84 (9H, s), 0,87 (9H, s), 1,08-1,10 (6H, d), 1,13-1,74 (14H, m), 2,48-2,54 (2H, t), 3,31-3,39 (1H, m), 3,82 (1H, m), 4,59 (1H, m), 4,64 (2H, s), 4,67 (2H, s), 6,97 (2H, s), 7,04-7,08 (2H, d, J= 8 Hz), 7,29-7,34 (4H, m), 7,49 (1H, s).

c) 7-{4-[2-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-heptan-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 25(d), par réaction de 5 gouttes d'acide sulfurique concentré avec 335 mg (0,49 mmol) de 2-[6-(4-{2-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl]-vinyl}-phényl)-1,1-diméthyl-hexyloxy]-tétrahydro-pyranne dans 5 ml de THF et 5 ml d'eau, des cristaux blancs (m= 94 mg ; R= 52%) sont obtenus. Tf 112-4°C.

RMN 1H (CDCl3): 1,20 (6H, s), 1,38 (6H, m), 1,64 (2H, m), 2,61 (2H, t), 4,72 (2H, s), 4,75 (2H, s), 7,06-7,25 (4H, m), 7,34,7,49 (5H, m).

15 EXEMPLE 27

6-{4-[2-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-hexan-2-ol.

a) 2-[5-(4-{2-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl]-vinyl}-phényl)-1,1-diméthyl-pentyloxy]-tétrahydro-pyranne.

20 De manière analogue à l'exemple 8(j), par réaction de 375 mg (0,68 mmol) de 4-bromo-2-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl]-vinyl-phényl dans 1 ml d'éther avec la solution de 46 mg (1,88 mmol) de magnésium, 478 mg (1,71 mmol) de 2-(5-bromo-1,1-diméthyl-pentyloxy)-tétrahydro-pyranne dans 2 ml de THF et catalysée par 15 mg (0,028 mmol) de [1,2-bis-(diphénylphosphino)éthane]dichloronickel, après purification sur
25 colonne de silice (acétate d'éthyle 3 - heptane 97), une huile jaunâtre (m= 278 mg ; R= 61%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl3): 0,00 (6H, s), 0,02 (6H, s), 0,84 (9H, s), 0,86 (9H, s), 1,08-1,10 (6H, d), 1,18-1,73 (12H, m), 2,49-2,55 (2H, t), 3,36-3,39 (1H, m), 3,81 (1H, m), 4,59 (1H, m), 4,64 (2H, s), 4,67 (2H, s), 6,97 (2H, s), 7,05-7,08 (2H, d, J= 8 Hz), 7,29-7,34 (4H, m), 7,48 (1H, s).

30

b) 6-{4-[2-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-hexan-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 25(d), par réaction de 10 gouttes d'acide sulfurique concentré avec 265 mg (0,4 mmol) de 2-[5-(4-{2-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl]-vinyl}-phényl)-1,1-diméthyl-pentyloxy]-tétrahydro-pyranne dans 5 ml de THF et 5 ml d'eau, des cristaux blancs (m= 73 mg ; R =51%) sont obtenus. Tf= 102-4°C.

RMN 1H (CDCl₃): 1,20 (6H, s), 1,47 (4H, m), 1,63 (2H, m), 2,63 (2H, t), 4,72 (2H, s), 4,74 (2H, s), 6,99-7,15 (2H, dd, J= 16,5 Hz, J= 5 Hz), 7,15-7,18 (2H, d, J= 8 Hz), 7,31-7,34 (1H, m), 7,40-7,44 (3H, d, J= 8 Hz), 7,50 (1H, s).

10 **EXEMPLE 28**

5-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-1-méthyl-vinyl}-benzène-1,3-diol:

a) 1-[3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-éthanone.

De manière analogue à l'exemple 3(c), par réaction de 34,7 g (0,22 mmol) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane avec 15,68 g (0,1 mmol) de 3,5-dihydroxy-acétophénone et 611 mg de diméthylaminopyridine dans 30,7 ml (0,22 mmol) de triéthylamine et 160 ml de diméthylformamide, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 10 -heptane 90), une huile orange (m= 33 22 g ; R= 87%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): 0,01 (12H, s), 0,78 (18H, s), 2,33 (3H, s), 6,32-6,33 (1H, t), 6,82 (1H, s), 6,83 (1H, s).

b) 3-bromo-{2-[3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-propenyl}-phényl.

De manière analogue à l'exemple 1(g), par réaction de 362 mg (12 mmol) d'hydruure de sodium avec 3,8 g (10 mmol) de 1-[3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-éthanone et 3,68 g (12 mmol) de (3-bromo-benzyl)-phosphonate d'éthyle dans 75 ml de THF, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 10 - heptane 90), des cristaux sont obtenus (m= 2,12 g ; R= 52%).

RMN 1H (CDCl₃): 0,00 (12H, s), 0,84 (18H, s), 2,03 (3H, d), 6,14 (3H, s), 6,22 (1H, s), 6,77-6,89 (2H, m), 7,00-7,08 (2H, m).

c) 2-[6-(3-{2-[3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-propenyl}-phényl)-1,1-diméthyl-hexyloxy]-tétrahydro-pyranne.

De manière analogue à l'exemple 8(j), par réaction de 1,04 g (2 mmol) de 3-bromo-{2-[3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-propenyl}-phényl dans 2,5 ml d'éther avec la solution de 134 mg (5,5 mmol) de magnésium, 1,47 g (5 mmol) de 2-(6-bromo-1,1-diméthyl-hexyloxy)-tétrahydro-pyranne dans 5 ml de THF et catalysée par 43 mg (0,08 mmol) de [1,2-bis-(diphénylphosphino)éthane]dichloronickel, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 3 - heptane 97), une huile jaunâtre ($m = 1,08$ g ; $R = 66\%$) est obtenue.

RMN ^1H (CDCl_3): 0,00 (12H, s), 0,85 (18H, s), 1,10-1,76 (20H, m), 2,04 (3H, d), 2,31-2,37 (2H, t), 3,36 (1H, m), 3,84 (1H, m), 4,62 (1H, m), 6,14-6,31 (4H, m), 6,67-6,93 (4H, m).

d) 7-(3-{2-[3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-propenyl}-phényl)-2-méthyl-heptan-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 25(d), par réaction de 0,28 ml d'acide sulfurique concentré avec 1,06 g (1,1 mmol) de 2-[6-(3-{2-[3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-propenyl}-phényl)-1,1-diméthyl-hexyloxy]-tétrahydro-pyranne dans 25 ml de THF et 25 ml d'eau, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 10 - heptane 90), une huile jaune ($m = 420$ mg ; $R = 43\%$) est obtenue.

RMN ^1H (CDCl_3): 0,00 (12H, s), 0,85 (18H, s), 1,12 (6H, s), 1,19-1,51 (8H, m), 2,04 (3H, d), 2,31-2,38 (2H, t), 6,14-6,19 (3H, m), 6,31 (1H, s), 6,68-6,79 (3H, m), 6,88-6,94 (1H, t).

e) 5-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-1-méthyl-vinyl}-benzène-1,3-diol.

De manière analogue à l'exemple 3(i), par réaction de 402 mg (0,69 mmol) de 7-(3-{2-[3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-propenyl}-phényl)-2-méthyl-heptan-2-ol avec 1,4 ml de fluorure de tetrabutylammonium 1M/THF, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 40 - heptane 60), des cristaux blancs ($m = 176$ mg ; $R = 72\%$) sont obtenus.

Tf = 113-4°C.

RMN ^1H (CDCl_3): 1,20 (6H, s), 1,20-1,44 (8H, m), 2,12-2,13 (3H, d), 2,33-2,39 (2H, t), 2,89 (1H, OH, s), 6,19-6,20 (2H, d, $J = 2$ Hz), 6,30-6,35 (2H, m), 6,80-6,90 (3H, m), 7,01-7,07 (1H, t), 7,98 (2H, OH, s).

30 **EXEMPLE 29**

5-{2-[3-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol

a) 2-[5-(3-{3,5-bis-(tétrahydropyran-2-yloxy)-phényl}-vinyl)-phényl]-1,1-diméthyl-pentyloxy]-tétrahydro-pyranne.

De manière analogue à l'exemple 8(j), par réaction de 2,59 g (5,64 mmol) de 3-bromo-{2-[3-(tétrahydro-pyran-2-yl)-5-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phényl]-vinyl}-phényl dans 7 ml d'éther
5 avec la solution de 377 mg (15,5 mmol) de magnésium, de 3,94 g (14,1 mmol) de 2-(5-bromo-1,1-diméthyl-pentyloxy)-tétrahydro-pyranne dans 14 ml de THF et catalysée par 121 mg (0,23 mmol) de [1,2-bis-(diphénylphosphino)éthane]dichloronickel, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 10 - heptane 90), une huile jaunâtre (m= 2,65 g ; R= 81%) est obtenue.

10 RMN 1H (CDCl₃): 1,19-1,21 (6H, d), 1,48-1,63 (18H, m), 1,87-2,01 (6H, m), 2,60-2,66 (2H, t), 3,41-3,45 (1H, m), 3,61-3,65 (2H, m), 3,90-3,97 (3H, m), 4,69 (1H, m), 5,45-5,46 (2H, d), 6,70 (1H, s), 6,87 (2H, s), 7,03-7,08 (3H, m), 7,21-7,30 (3H, m).

b) 5-{2-[3-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol.

15 De manière analogue à l'exemple 25(d), par réaction de 0,75 ml d'acide sulfurique concentré avec 2,58 g (4,46 mmol) de 2-[5-(3-{3,5-bis-(tétrahydropyran-2-yloxy)-phényl}-vinyl)-phényl]-1,1-diméthyl-pentyloxy]-tétrahydro-pyranne dans 15 ml de THF et 15 ml d'eau, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 40 - heptane 60), des cristaux blancs (m= 680 mg ; R= 47%) sont obtenus. Tf= 145-7°C.

20 RMN 1H (CDCl₃): 1,20 (6H, s), 1,31-1,64 (6H, m), 2,59-2,65 (2H, t), 2,83 (1H, OH, s), 6,34 (1H, s), 6,54 (2H, s), 6,96 (2H, m), 7,04-7,06 (1H, d, J= 7 Hz), 7,20-7,36 (3H, m), 8,64 (2H, OH, s).

EXEMPLE 30

25 5-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phénoxyméthyl]-benzène-1,3-diol.

a) 3,5-dihydroxybenzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(a), par réaction de 44 ml (0,8 mol) d'acide sulfurique concentré avec 61,65 g (0,4 mol) de 3,5-dihydroxybenzoic acid dans 600 ml de méthanol, une
30 poudre blanche (m= 63,86 g, R= 95%) est obtenue. Tf= 162-3°C.

RMN 1H (CDCl₃): 3,85 (3H, s), 6,59-6,61 (1H, t), 7,02-7,03 (2H, d), 8,67 (2H, s).

b) 3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 3(c), par réaction de 126 g (836 mmol) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane avec 63,86 g (380 mmol) de 3,5-dihydroxybenzoate de méthyle, 2,32 g de diméthylaminopyridine dans 116,5 ml (836 mmol) de triéthylamine et 600 ml de diméthylformamide, après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 30 -heptane

90), une huile jaune (m= 113,46 g ; R= 75%) est obtenue.
RMN 1H (CDCl₃): 0,00 (12H, s), 0,78 (18H, s), 3,68 (3H, s), 6,31-6,32 (1H, t), 6,91-6,92 (2H, d).

c) [3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-méthanol.

De manière analogue à l'exemple 1(e) par réaction de 144 ml d'hydruure de diisobutylaluminium 1M/toluène, à -78°C, avec 18,86 g (47 mmol) de 3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-benzoate de méthyle, une huile incolore (m= 16,97 g ; R= 98%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): 0,00 (12H, s), 0,78 (18H, s), 4,36-4,38 (2H, d), 6,05-6,07 (1H, t), 6,27-6,28 (2H, d).

d) 1-bromométhyl-3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-benzène.

De manière analogue à l'exemple 3(b), par réaction de 45,6 ml (92 mmol) de trioctylphosphine, de 33,56 g (101 mmol) de tétrabromure de carbone avec 16,95 g (46 mmol) de [3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-méthanol dans 300 ml d'éther éthylique, après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 10 - Heptane 90), une huile incolore (m= 15,61 g ; R= 79%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): 0,00 (12H, s), 0,78 (18H, s), 4,16 (2H, s), 6,05-6,07 (1H, t), 6,28-6,29 (2H, d).

e) 3-bromo-[3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-benzyloxy]-phényl.

A une solution de 865 mg (5 mmol) de 3-bromo-phenol et 3,24 g (7,5 mmol) de 1-bromométhyl-3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-benzène dans 80 ml de 2-butanone, on ajoute 1,04 g (7,5 mmol) de carbonate de potassium et 166 mg (1 mmol) de iodure de potassium. Le milieu réactionnel est chauffé 6 heures à reflux, puis agité à température ambiante durant la nuit. Il est ensuite versé dans une solution aqueuse saturée en chlorure

d'ammonium et extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (dichlorométhane 15 - heptane 85).

Huile jaunâtre. $m = 1,09$ g. $R = 42\%$.

- 5 RMN ^1H (CDCl_3): 0,00 (12H, s), 0,78 (18H, s), 4,76 (2H, s), 6,09-6,11 (1H, t), 6,31-6,32 (2H, d), 6,67-6,71 (1H, m), 6,87-6,98 (3H, m).

f) 2-(6-{3-[3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-benzyloxy]-phényl}-1,1-diméthyl-hexyloxy)-tétrahydro-pyranne.

- 10 De manière analogue à l'exemple 8(j), par réaction de 1,06 g (2 mmol) de 3-bromo-[3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-benzyloxy]-phényl dans 2,5 ml d'éther avec la solution de 135 mg (5,56 mmol) de magnésium, de 1,47 g (5 mmol) de 2-(6-bromo-1,1-diméthyl-hexyloxy)-tétrahydro-pyranne dans 5 ml de THF et catalysée par 45 mg (85 mmol) de [1,2-bis-(diphénylphosphino)éthane]dichloronickel, après purification sur colonne de silice
15 (acétate d'éthyle 3 - heptane 97), une huile jaune ($m = 793$ mg ; $R = 60\%$) est obtenue.

RMN ^1H (CDCl_3): 0,00 (12H, s), 0,79 (18H, s), 1,00-1,02 (6H, d), 1,08-1,66 (14H, m), 2,35-2,42 (2H, t), 3,23-3,28 (1H, m), 3,74-3,78 (1H, m), 4,51 (1H, m), 4,76 (2H, s), 6,08-6,09 (1H, t), 6,34-6,35 (2H, d), 6,57-6,60 (3H, m), 6,95-7,02 (1H, t).

- 20 g) 5-{3-[6-méthyl-6-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-heptyl]-phénoxyméthyl}-benzène-1,3-diol.

- De manière analogue à l'exemple 3(i), par réaction de 777 mg (1,18 mmol) de 2-(6-{3-[3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-benzyloxy]-phényl}-1,1-diméthyl-hexyloxy)-tétrahydro-pyranne avec 2,4 ml de fluorure de tetrabutylammonium 1M/THF, après purification sur
25 colonne de silice (acétate d'éthyle 30 - heptane 70), une huile jaune ($m = 505$ mg ; $R = 99\%$) est obtenue.

RMN ^1H (CDCl_3): 1,17-1,19 (6H, d), 1,29-1,84 (14H, m), 2,51-2,57 (2H, t), 3,50 (1H, m), 3,96 (1H, m), 4,73 (1H, m), 4,98 (2H, s), 6,29 (1H, s), 6,45 (2H, s), 6,72-6,75 (3H, m), 7,12-7,18 (1H, t).

- 30 h) 5-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phénoxyméthyl]-benzène-1,3-diol.

De manière analogue à l'exemple 25(d), par réaction de 0,07 ml d'acide sulfurique concentré avec 505 mg (1,18 mmol) de 5-{3-[6-méthyl-6-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-heptyl]-

phénoxyméthyl}-benzène-1,3-diol dans 4 ml de THF et 2 ml d'eau, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 40 - heptane 60), une pâte jaunâtre (m= 342 mg ; R= 84%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): 1,05 (6H, s), 1,30-1,55 (8H, m), 2,50 (2H, m), 4,07 (1H, OH, s), 4,89
5 (2H, s), 6,12 (1H, s), 6,26 (2H, s), 6,74-6,78 (3H, m), 7,13-7,16 (1H, t).

EXEMPLE 31

5-{2-[3-(7-hydroxy-7-méthyl-oct-1-enyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol.

10 a) Hept-6-enoate de méthyle.

320 mg (2,6 mmol) de diméthylaminopyridine et 8 ml (197 mmol) de méthanol sont ajoutés à 4 g (31,2 mmol) d'acide heptenoïque dans 100 ml de dichlorométhane. La solution est refroidie à 0°C, et on ajoute 7,2 g (34,9 mmol) de N,N' dicyclohexylcarbodiimide et on laisse remonter à température ambiante. 5h après, le précipité est filtré, le filtrat est évaporé et repris
15 par de l'éther. La phase étherée est lavée avec de l'acide chlorhydrique 0,5 N puis avec une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. Après décantation, elle est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (dichlorométhane) le produit est très volatile.

Huile incolore. m= 4,1 g. R= 92%.

20 RMN 1H 1,36-1,47 (2H, m), 1,58-1,70 (2H, m), 2,02-2,11 (2H, m), 2,29-2,34 (2H, t), 3,67 (3H, s), 4,93-5,04 (2H, m), 5,71-5,87 (1H, m).

b) 7-(3-{2-[3,5-bis-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phényl]-vinyl}-phényl)-hept-6-enoate de méthyle.

25 De manière analogue à l'exemple 1(h), par réaction de 1,41 g (3,07 mmol) de 3-bromo-2-[3-(tétrahydro-pyran-2-yl)-5-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phényl]-vinyl-phényl dans 15 ml de diméthylformamide avec la solution à 0°C, de 8 ml (4 mmol) de 9-borabicyclo[3,3,1]nonane 0,5 M/THF et 567 mg (4 mmol) de hept-6-enoate de méthyle dans 6 ml de THF, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 10 - heptane 90), une huile jaune (m= 971
30 mg ; R= 61%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): 1,46-1,93 (20 H, m), 3,67 (3H, s), 3,61-3,67 (2H, m), 3,89-3,98 (2H, m), 5,45-5,46 (2H, d), 6,18-6,43 (2H, m), 6,70 (1H, s), 6,87-6,89 (2H, t), 6,97-7,04 (2H, m), 7,20-7,34 (3H, m), 7,45 (1H, s).

- 5 c) 8-(3-{2-[3,5-bis-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phényl]-vinyl}-phényl)-2-méthyl-oct-7-en-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 1(i), par réaction de 2,2 ml (6,6 mmol) de bromure de méthylmagnésium 3M/éther avec 859 mg (1,65 mmol) de 7-(3-{2-[3,5-bis-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phényl]-vinyl}-phényl)-hept-6-enoate de méthyle dans 10 ml d'éther, après
10 purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 20 - heptane 80), une huile jaune (m= 306 mg ; R= 36 %) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): 1,22 (6H, s), 1,46-1,87 (20H, m), 3,61-3,67 (2H, m), 3,89-3,98 (2H, m), 5,45-5,46 (2H, m), 6,20-6,43 (2H, m), 6,70 (1H, s), 6,87-6,88 (2H, m), 7,04-7,06 (2H, m), 7,21-7,34 (3H, m), 7,45 (1H, s).

15

- d) 5-{2-[3-(7-hydroxy-7-méthyl-oct-1-enyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol.

De manière analogue à l'exemple 25(d), par réaction de 0,037 ml d'acide sulfurique concentré avec 374 mg (0,72 mmol) de 8-(3-{2-[3,5-bis-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phényl]-vinyl}-phényl)-2-méthyl-oct-7-en-2-ol dans 4 ml de THF et 2 ml d'eau, après purification sur colonne
20 de silice (acétate d'éthyle 40 - heptane 60), une poudre beige (m= 40 mg ; R= 16%) est obtenue. Tf= 152-4°C.

RMN 1H (CDCl₃): 1,21 (6H, s), 1,48 (6H, m), 2,24-2,26 (2H, m), 2,36 (1H, OH, s), 6,23-6,42 (3H, m), 6,53-6,54 (2H, d), 6,97 (2H, d), 7,23-7,29 (3H, m), 7,42 (1H, s), 8,57 (2H, OH, s).

25

EXEMPLE 32

5-{2-[3-(7-hydroxy-7-méthyl-octyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol.

- a) 7-(3-{2-[3,5-bis-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phényl]-vinyl}-phényl)-heptanoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(h), par réaction de 1,51 g (3,28 mmol) de 3-bromo-{2-[3-(tétrahydro-pyran-2-yl)-5-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phényl]-vinyl}-phényl dans 15 ml de diméthylformamide avec la solution à 0°C, de 9,85 ml (4,92 mmol) de 9-
30

borabicyclo[3,3,1]nonane 0,5 M/THF et 520 mg (3,61 mmol) de hept-6-enoate de méthyle dans 5 ml de THF, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 20 - heptane 80), une huile jaune (m= 1,75 g ; R= 100%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): 1,34-1,92 (22H, m), 2,57-2,64 (2H, t), 3,66 (3H, s), 3,61-3,66 (2H, m),
5 3,89-3,98 (2H, m), 5,45-5,46 (2H, d), 6,69-6,70 (1H, d), 6,87-6,88 (2H, t), 7,03-7,10 (3H, m),
7,21-7,35 (3H, m).

b) 8-(3-{2-[3,5-bis-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phényl]-vinyl}-phényl)-2-méthyl-octan-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 1(i), par réaction de 4,45 ml (13,3 mmol) de bromure de
10 méthylmagnésium 3M/éther avec 1,73 g (3,31 mmol) de 7-(3-{2-[3,5-bis-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phényl]-vinyl}-phényl)-heptanoate de méthyle dans 20 ml d'éther, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 20 - heptane 80), une huile jaune (m= 1,2 g ; R= 69%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): 1,20 (6H, s), 1,28-1,87 (22H, m), 2,57-2,60 (2H, t), 3,65 (2H, m), 3,93
15 (2H, m), 5,46 (2H, m), 6,50-6,78 (2H, m), 6,88 (1H, s), 6,98-7,08 (3H, m), 7,25-7,29 (3H, m).

c) 5-{2-[3-(7-hydroxy-7-méthyl-octyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol.

De manière analogue à l'exemple 25(d), par réaction de 0,06 ml d'acide sulfurique concentré avec 1,15 g (2,21 mmol) de 8-(3-{2-[3,5-bis-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phényl]-vinyl}-
20 phényl)-2-méthyl-octan-2-ol dans 20 ml de THF et 10 ml d'eau, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 40 - heptane 60), des cristaux rosâtres (m= 331 mg ; R= 42%) sont obtenus. Tf= 127-8°C.

RMN 1H (CDCl₃): 1,16 (6H, s), 1,40 (8H, m), 1,70 (2H, m), 2,66-2,69 (2H, t), 4,16 (1H, OH, s), 6,27 (1H, s), 6,55 (2H, s), 7,13-7,20 (3H, m), 7,33-7,39 (1H, t), 7,47-7,51 (2H, m), 9,37
25 (2H, OH, s).

EXEMPLE 33

4-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,2-diol.

30 a) 3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-benzaldéhyde.

De manière analogue à l'exemple 3(c), par réaction de 68,36 g (0,44 mol) de chlorure de tributyl-diméthylsilane avec 27,62 g (0,2 mol) de 3,4-dihydroxybenzaldéhyde, 1,23 g de

diméthylaminopyridine dans 61,5 ml (0,44 mmol) de triéthylamine et 900 ml de diméthylformamide, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 5 -heptane 95), une huile orangée (m= 69,82 g ; R= 95%) est obtenue.

5 RMN ¹H (CDCl₃): 0,01 (6H, s), 0,02 (6H, s), 0,79 (18H, s), 6,72-6,75 (1H, dd, J= 5 Hz, J'= 1,9 Hz), 7,14-7,18 (2H, m), 9,60 (1H, s).

b) 3-bromo-[2-{3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl}-vinyl]-phényl.

De manière analogue à l'exemple 1(g), par réaction de 543 mg (18 mmol) d'hydru de sodium avec 5,5 g (15 mmol) de 3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-benzaldéhyde et 5,53 g (18 mmol) de (3-bromo-benzyl)-phosphonate d'éthyle dans 120 ml de THF, après purification sur
10 colonne de silice (dichlorométhane 10 - heptane 90), une huile incolore (m= 5,38 g ; R= 69%) est obtenue.

RMN ¹H (CDCl₃): 0,20 (6H, s), 0,21 (6H, s), 0,99 (9H, s), 1,01 (9H, s), 6,76-6,83 (2H, m), 6,94-7,00 (3H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,32-7,39 (2H, m), 7,61-7,62 (1H, m).

15

c) 2-[6-(3-{2-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-vinyl}-phényl)-1,1-diméthyl-hexyloxy]-tétrahydro-pyranne.

De manière analogue à l'exemple 8(j), par réaction de 1,73 g (3,32 mmol) de 3-bromo-[2-{3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-vinyl]-phényl dans 4 ml d'éther avec la
20 solution de 222 mg (9,13 mmol) de magnésium, de 2,43 g (8,3 mmol) de 2-(6-bromo-1,1-diméthyl-hexyloxy)-tétrahydro-pyranne dans 8 ml de THF et catalysée par 72 mg (0,14 mmol) de [1,2-bis-(diphénylphosphino)éthane]dichloronickel, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 3 - heptane 97), une huile incolore (m= 1,4 g ; R= 65%) est obtenue.

25 RMN ¹H (CDCl₃): 0,21 (6H, s), 0,23 (6H, s), 0,99 (9H, s), 1,01 (9H, s), 1,18-1,20 (6H, d), 1,26-1,83 (14H, m), 2,58-2,64 (2H, t), 3,38-3,47 (1H, m), 3,92-3,98 (1H, m), 4,69-4,71 (1H, m), 6,78-7,06 (6H, m), 7,20-7,32 (3H, m).

d) 4-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,2-diol.

De manière analogue à l'exemple 25(d), par réaction de 0,118 ml d'acide sulfurique concentré avec 1,38 g (2,11 mmol) de 2-[6-(3-{2-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-vinyl}-phényl)-1,1-diméthyl-hexyloxy]-tétrahydro-pyranne dans 20 ml de THF et 10 ml d'eau,
30

après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 45 - heptane 55), un solide d'aspect cotonneux (m= 522 mg ; R= 77%) est obtenu. Tf= 138-9°C.

RMN 1H (CDCl₃): 1,20 (6H, s), 1,37-1,44 (6H, m), 1,62-1,68 (2H, m), 2,58-2,64 (2H, t), 6,82-6,95 (4H, m), 7,01-7,08 (2H, m), 7,19-7,30 (3H, m), 7,58 (1H, OH, s), 7,69 (1H, OH, s).

5

EXEMPLE 34

3-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-phénol.

a) 3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-benzaldéhyde.

10 De manière analogue à l'exemple 3(c), par réaction de 42,72 g (0,275 mol) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane avec 30,53 g (0,2 mol) de 3-hydroxybenzaldéhyde, 1,52 g de diméthylaminopyridine dans 38,5 ml (0,275 mmol) de triéthylamine et 300 ml de diméthylformamide, après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 20 -heptane 80), une huile jaune (m= 55,86 g ; R= 95%) est obtenue.

15 **RMN 1H** (CDCl₃): 0,20 (6H, s), 0,98 (9H, s), 7,06-7,10 (1H, m), 7,24-7,48 (3H, m), 9,93 (1H, s).

b) {3-[2-(3-bromo-phényl)-vinyl]-phénoxy}-*tert*-butyl-diméthyl-silane.

20 De manière analogue à l'exemple 1(g), par réaction de 543 mg (18 mmol) d'hydrure de sodium avec 3,55 g (15 mmol) de 3-*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-benzaldéhyde et 5,53 g (18 mmol) de (3-bromo-benzyl)-phosphonate d'éthyle dans 100 ml de THF, après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 10 - heptane 90), une huile incolore (m= 3,73 g ; R= 64%) est obtenue.

25 **RMN 1H** (CDCl₃): 0,22 (6H, s), 1,00 (9H, s), 6,74-6,78 (1H, dd, J= 4,7 Hz, J'= 1,5 Hz), 6,92-7,01 (3H, m), 7,08-7,25 (3H, m), 7,35-7,42 (2H, t), 7,65-7,66 (1H, t).

c) *Tert*-butyl-diméthyl-[3-(2-{3-[6-méthyl-6-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-heptyl]-phényl}-vinyl)-phénoxy]-silane.

30 De manière analogue à l'exemple 8(j), par réaction de 1,30 g (3,32 mmol) de {3-[2-(3-bromo-phényl)-vinyl]-phénoxy}-*tert*-butyl-diméthyl-silane dans 4 ml d'éther avec la solution de 222 mg (9,13 mmol) de magnésium, de 2,43 g (8,3 mmol) de 2-(6-bromo-1,1-diméthyl-hexyloxy)-tétrahydro-pyranne dans 8 ml de THF et catalysée par 72 mg (0,14 mmol) de [1,2-bis-

(diphénylphosphino)éthane]dichloronickel, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 3 - heptane 97), une huile incolore (m= 1,28 g ; R= 74%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): 0,22 (6H, s), 1,00 (9H, s), 1,18-1,20 (6H, d), 1,25-1,83 (14H, m), 2,59-2,65 (2H, t), 3,38-3,47 (1H, m), 3,92-3,98 (1H, m), 4,69-4,71 (1H, m), 6,71-6,76 (1H, dd),
5 6,97-6,99 (1H, t), 7,06-7,34 (6H, m).

d) 3-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-phénol.

De manière analogue à l'exemple 25(d), par réaction de 0,133 ml d'acide sulfurique concentré avec 1,25 g (2,39 mmol) de *tert*-butyl-diméthyl-[3-(2-{3-[6-méthyl-6-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-heptyl]-phényl}-vinyl)-phénoxy]-silane dans 20 ml de THF et 10 ml d'eau, après
10 cristallisation dans un mélange heptane / acétate d'éthyle, des cristaux blancs (m= 697 mg ; R= 90%) sont obtenus. Tf= 96-7°C.

RMN 1H (CDCl₃): 1,22 (6H, s), 1,31-1,45 (6H, m), 1,60-1,70 (2H, m), 2,59-2,65 (2H, t), 5,46 (1H, OH, s), 6,71-6,75 (1H, dd, J= 6,2 Hz, J= 1,7 Hz), 6,99-7,08 (5H, m), 7,18-7,33 (4H,
15 m).

EXEMPLE 35

6-{3-[2-(3,5-bis-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-hexan-2-ol.

20 a) Acide-5-bromo-isophtalique.

33,23 g (0,2 mol) d'acide isophtalique et 37,42 g (0,12 mol) de sulfate d'argent sont dissous dans 330 ml d'acide sulfurique. On ajoute, ensuite, en 1h, 13,3 ml (0,26 mol) de brome. La solution est chauffée à 55°C pendant 24h. Le milieu est, alors, versé dans de la glace, l'insoluble est filtré et repris par de l'acétate d'éthyle. Le solide restant est repris par de l'eau et
25 basifié avec une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. L'insoluble est filtré, et le filtrat est acidifié puis extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée.

Poudre blanche. m= 42,1 g. R= 86%. Tf= 285-7°C.

RMN 1H (DMSO): 8,40 (2H, s), 8,57 (1H, t), 13,76 (2H, COOH, s).

30

b) (3-bromo-5-hydroxyméthyl-phényl)-méthanol.

De manière analogue à l'exemple 1(c), par réaction de 690 ml de borane 1M/THF avec 42,06 g (0,172 mol) de l'acide 5-bromo-isophtalique dans 420 ml de THF, après trituration dans l'heptane, une poudre blanche (m= 28,19 g ; R= 76%) est obtenue. Tf= 85-8°C.

RMN 1H (DMSO): 4,65 (4H, s), 5,48 (2H, OH, s), 7,41 (1H, s), 7,52 (2H, s).

5

c) 1-bromo-3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-benzène.

De manière analogue à l'exemple 3(c), par réaction de 44,43 g (0,286 mol) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane avec 28,18 g (0,13 mol) de (3-bromo-5-hydroxyméthyl-phényl)-méthanol, 794 mg de diméthylaminopyridine dans 40 ml (0,286 mmol) de triéthylamine et
10 700 ml de diméthylformamide, après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 10 - heptane 90), une huile jaunâtre (m= 50,84 g; R= 98%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): 0,00 (12H, s), 0,84 (18H, s), 4,59 (4H, s), 7,10 (1H, s), 7,22 (2H, s),

d) 3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-benzaldéhyde.

15 De manière analogue à l'exemple 4(c), par réaction de 13,5 ml (33,75 mmol) de *n*-Butyllithium 2,5 M/Hexane, à -78°C, avec 13,4 g (30 mmol) de 1-bromo-3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-benzène dans 140 ml de THF et 30 minutes après, avec 2,55 ml (33 mmol) de diméthylformamide, après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 60 - heptane 40), une huile jaunâtre (m= 9,5 g ; R= 80%) est obtenue.

20 RMN 1H (CDCl₃): 0,00 (12H, s), 0,84 (18H, s), 4,68 (4H, s), 7,48 (1H, s), 7,58 (2H, s), 9,89 (1H, s).

e) 3-bromo-[2-{3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl}-vinyl]-phényl.

De manière analogue à l'exemple 1(g), par réaction de 362 mg (12 mmol) d'hydru de sodium
25 avec 3,95 g (10 mmol) de 3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-benzaldéhyde et 3,61 g (12 mmol) de (3-bromo-benzyl)-phosphonate d'éthyle dans 80 ml de THF, après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 10 - heptane 90), une huile jaunâtre (m= 4,93 g ; R= 90%) est obtenue.

30 RMN 1H (CDCl₃): 0,00 (12H, s), 0,84 (18H, s), 4,63 (4H, s), 6,84-7,01 (2H, q), 7,05-7,12 (2H, m), 7,21-7,30 (4H, m), 7,52-7,53 (1H, t).

f) 5-(3-{2-[3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl]-vinyl}-phényl)-pentanoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(h), par réaction de 1,64 g (3 mmol) de 3-bromo-[2-{3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl]-vinyl dans 20 ml de diméthylformamide avec la solution à 0°C, de 9 ml (4,5 mmol) de 9-borabicyclo[3,3,1]nonane 0,5 M/THF et 397 mg (3,3 mmol) de pent-4-enoate de méthyle dans 5 ml de THF, après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 40 - heptane 80), une huile jaunâtre (m= 1,14 g ; R= 65%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): 0,00 (12H, s), 0,84 (18H, s), 1,37-1,77 (6H, m), 2,50-2,55 (2H, t), 3,54 (3H, s), 4,63 (4H, s), 6,93-6,96 (3H, m), 7,08-7,22 (6H, m).

g) 6-(3-{2-[3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl]-vinyl}-phényl)-2-méthyl-hexan-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 1(i), par réaction de 2,6 ml (7,73 mmol) de bromure de méthylmagnésium 3M/éther avec 1,13 g (1,93 mmol) de 5-(3-{2-[3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl]-vinyl}-phényl)-pentanoate de méthyle dans 10 ml d'éther, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 15 - heptane 85), une huile jaune (m= 886 mg ; R= 79%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): 0,00 (12H, s), 0,84 (18H, s), 1,09 (6H, s), 1,14-1,60 (6H, m), 2,50-2,56 (2H, t), 4,63 (4H, s), 6,94-6,96 (3H, m), 7,08-7,22 (6H, m).

h) 6-{3-[2-(3,5-bis-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-hexan-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 3(i), par réaction de 858 mg (1,47 mmol) de 6-(3-{2-[3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl]-vinyl}-phényl)-2-méthyl-hexan-2-ol avec 3,25 ml de fluorure de tetrabutylammonium 1M/THF, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle), une pâte blanche (m= 460 mg ; R= 88%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): 1,20 (6H, s), 1,37-1,71 (6H, m), 2,61-2,67 (2H, t), 4,69 (4H, s), 7,03-7,17 (3H, m), 7,23-7,34 (4H, m), 7,42 (2H, s).

30 EXEMPLE 36

3-{2-[3-(7-hydroxy-7-méthyl-octyl)-phényl]-vinyl}-phénol.

a) 7-(3-{2-[*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy]-phényl]-vinyl}-phényl)-heptanoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(h), par réaction de 1,17 g (3 mmol) de {3-[2-(3-bromo-phényl)-vinyl]-phénoxy}-*tert*-butyl-diméthyl-silane dans 12 ml de diméthylformamide avec la solution à 0°C, de 9 ml (4,5 mmol) de 9-borabicyclo[3,3,1]nonane 0,5 M/THF et 470 mg (3,3 mmol) de hex-5-enoate de méthyle dans 5 ml de THF, après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 40 - heptane 80), une huile jaunâtre (m= 270 mg ; R= 20%) est obtenue.

RMN ¹H (CDCl₃): 0,22 (6H, s), 1,00 (9H, s), 1,33-1,39 (4H, m), 1,55-1,63 (4H, m), 2,27-2,33 (2H, t), 2,58-2,64 (2H, t), 3,66 (3H, s), 6,72-6,76 (1H, m), 6,97-6,99 (1H, t), 7,08-7,34 (8H, m).

b) 8-(3-{2-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-vinyl}-phényl)-2-méthyl-octan-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 1(i), par réaction de 0,77 ml (2,29 mmol) de bromure de méthylmagnésium 3M/éther avec 259 mg (0,57 mmol) de 7-(3-{2-[*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-vinyl}-phényl)-heptanoate de méthyle dans 3 ml d'éther, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 20 - heptane 80), une pâte jaunâtre (m= 219 mg ; R= 81%) est obtenue.

RMN ¹H (CDCl₃): 0,21 (6H, s), 1,00 (9H, s), 1,20 (6H, s), 1,28-1,43 (8H, m), 1,61-1,65 (2H, m), 2,59-2,65 (2H, t), 6,72-6,76 (1H, m), 6,97-6,99 (1H, t), 7,06-7,35 (8H, m).

c) 3-{2-[3-(7-hydroxy-7-méthyl-octyl)-phényl]-vinyl}-phénol.

De manière analogue à l'exemple 3(i), par réaction de 207 mg (0,46 mmol) de 8-(3-{2-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-vinyl}-phényl)-2-méthyl-octan-2-ol avec 0,5 ml de fluorure de tetrabutylammonium 1M/THF, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 30 - heptane 70), une poudre blanche (m= 203 mg ; R= 32%) est obtenue. Tf= 142-3°C.

RMN ¹H (DMSO): 1,05 (6H, s), 1,30 (8H, m), 1,59 (2H, m), 2,55-2,61 (2H, t), 4,03 (1H, OH, s), 6,66-6,69 (1H, dd, J= 6,3 Hz, J'= 1,6 Hz), 6,96-7,28 (7H, m), 7,36-7,39 (2H, d, J= 7,7 Hz).

EXEMPLE 37

7-{3-[2-(3,5-bis-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-heptan-2-ol.

a) 2-[6-(3-{2-[3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl]-vinyl}-phényl)-1,1-diméthyl-hexyloxy]-tétrahydro-pyranne.

De manière analogue à l'exemple 8(j), par réaction de 2,40 g (4,38 mmol) de 3-bromo-[2-{3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl]-vinyl-phényl avec la solution de
 5 293 mg (12 mmol) de magnésium, de 3,12 g (10,6 mmol) de 2-(6-bromo-1,1-diméthyl-hexyloxy)-tétrahydro-pyranne dans 10 ml de THF et catalysée par 94 mg (0,178 mmol) de [1,2-bis-(diphénylphosphino)éthane]dichloronickel, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 3 - heptane 97), une huile incolore (m= 2,05 g ; R= 69%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): 0,00 (12H, s), 0,84 (18H, s), 1,06-1,08 (6H, d), 1,13-1,71 (14H, m), 2,47-
 10 2,53 (2H, t), 3,29-3,33 (1H, m), 3,80-3,84 (1H, m), 4,57-4,59 (1H, m), 4,63 (4H, s), 6,94-6,97 (3H, m), 7,08-7,22 (6H, m).

b) 7-{3-[2-(3,5-bis-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-heptan-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 25(d), par réaction de 0,5 ml d'acide sulfurique concentré
 15 avec 2,04 g (3 mmol) de 2-[6-(3-{2-[3,5-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl]-vinyl}-phényl)-1,1-diméthyl-hexyloxy]-tétrahydro-pyranne dans 30 ml de THF et 10 ml d'eau, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 80 - heptane 20), des cristaux blancs (m= 646 mg ; R= 58%) sont obtenus. Tf= 108-9°C.

RMN 1H (CDCl₃): 1,18 (6H, s), 1,37-1,43 (6H, m), 1,63-1,68 (2H, m), 2,59-2,65 (2H, t),
 20 4,29-4,34 (2H, OH, t), 4,64 (2H, s), 4,67 (2H, s), 7,06-7,11 (3H, m), 7,18-7,30 (4H, m), 7,42-7,43 (2H, d).

EXEMPLE 38

7-{3-[2-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-heptan-2-ol.

25

a) 2-[6-(3-{2-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl]-vinyl}-phényl)-1,1-diméthyl-hexyloxy]-tétrahydro-pyranne.

De manière analogue à l'exemple 8(j), par réaction de 2,40 g (4,38 mmol) de 3-bromo-[2-{3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl]-vinyl-phényl avec la solution de
 30 293 mg (12 mmol) de magnésium, de 3,12 g (10,6 mmol) de 2-(6-bromo-1,1-diméthyl-hexyloxy)-tétrahydro-pyranne dans 10 ml de THF et catalysée par 94 mg (0,178 mmol) de

[1,2-bis-(diphénylphosphino)éthane]dichloronickel, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 3 - heptane 97), une huile incolore (m= 2,31 g ; R= 77%) est obtenue.

RMN ¹H (CDCl₃): -0,02 (6H, s), 0,00 (6H, s), 0,83 (9H, s), 0,84 (9H, s), 1,06-1,08 (6H, d), 1,13-1,71 (14H, m), 2,47-2,53 (2H, t), 3,28-3,33 (1H, m), 3,80-3,84 (1H, m), 4,57 (1H, m),
5 4,62 (2H, s), 4,64 (2H, s), 6,93-6,97 (3H, m), 7,10-7,27 (5H, m), 7,46 (1H, s).

b) 7-{3-[2-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-heptan-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 25(d), par réaction de 0,56 ml d'acide sulfurique concentré avec 2,30 g (3,37 mmol) de 2-[6-(3-{2-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl]-vinyl}-phényl)-1,1-diméthyl-hexyloxy]-tétrahydro-pyranne dans 30 ml de THF et 10 ml d'eau, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 80 - heptane 20) des cristaux blancs (m= 475 mg ; R= 38%) sont obtenus. Tf= 93-5°C.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,19 (6H, s), 1,28-1,42 (6H, m), 1,62-1,68 (2H, m), 2,59-2,65 (2H, t), 3,50 (2H, OH, s), 4,66 (2H, s), 4,70 (2H, s), 7,00-7,14 (3H, m), 7,22-7,32 (4H, m), 7,39-7,44
15 (1H, dd, J= 6,2 Hz, J= 1,55 Hz), 7,47 (1H, s).

EXEMPLE 39

7-{3-[2-(4-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-heptan-2-ol.

20 a) (4-bromo-benzyloxy)-*tert*-butyl-diméthyl-silane.

De manière analogue à l'exemple 3(c), par réaction de 54,3 g (0,36 mol) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane avec 56,1 g (0,3 mol) de (4-bromo-phényl)-méthanol, 8,8 g (72 mmol) de diméthylaminopyridine dans 100 ml de triéthylamine et 150 ml de diméthylformamide, après purification sur colonne de silice (heptane), une huile jaune-vert (m= 81 g ; R= 90%) est
25 obtenue.

RMN ¹H (CDCl₃): 0,00 (6H, s), 0,84 (9H, s), 4,58 (2H, s), 7,08-7,11 (2H, d, J= 8,3 Hz), 7,33-7,37 (2H, d, J= 8,4 Hz).

b) 4-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-benzaldéhyde.

30 De manière analogue à l'exemple 4(c), par réaction de 13,2 de n-Butyllithium 2,5 M/Hexane, à -78°C, avec 9,04 g (30 mmol) de (4-bromo-benzyloxy)-*tert*-butyl-diméthyl-silane dans 90 ml de THF et 30 minutes après, avec 2,55 ml (33 mmol) de diméthylformamide, après

purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 5 - heptane 60), une huile jaunâtre (m= 3,64 g ; R= 48%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): 0,00 (6H, s), 0,83 (9H, s), 4,69 (2H, s), 7,35-7,38 (2H, d, J= 8,07 Hz), 7,71-7,75 (2H, d, J= 8,2 Hz).

5

c) {4-[2-(3-bromo-phényl)-vinyl]-benzyloxy}-*tert*-butyl-diméthyl-silane.

De manière analogue à l'exemple 1(g), par réaction de 513 mg (17 mmol) d'hydruure de sodium avec 3,64 g (14 mmol) de 4-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-benzaldéhyde et 5,36 g (17 mmol) de (3-bromo-benzyl)-phosphonate d'éthyle dans 90 ml de THF, après
10 purification sur colonne de silice (dichlorométhane 5 - heptane 95), des cristaux blancs (m= 4,61 g ; R= 82%) sont obtenus. Tf= 65-7°C.

RMN 1H (CDCl₃): 0,10 (6H, s), 0,93 (9H, s), 4,74 (2H, s), 6,95-7,13 (2H, dd, J= 11,9 Hz, J'= 16,3 Hz), 7,17-7,25 (1H, m), 7,30-7,48 (6H, m), 7,64-7,66 (1H, t).

15 d) *Tert*-butyl-diméthyl-[4-(2-{3-[6-méthyl-6-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-heptyl]-phényl}-vinyl)-benzyloxy]-silane.

De manière analogue à l'exemple 8(j), par réaction de 1,77 g (4,38 mmol) de {4-[2-(3-bromo-phényl)-vinyl]-benzyloxy}-*tert*-butyl-diméthyl-silane avec la solution de 293 mg (12 mmol) de magnésium, de 3,12 g (10,6 mmol) de 2-(6-bromo-1,1-diméthyl-hexyloxy)-tétrahydro-pyranne dans 10 ml de THF et catalysée par 94 mg (0,178 mmol) de [1,2-bis-
20 (diphénylphosphino)éthane]dichloronickel, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 3 - heptane 97), une huile incolore (m= 1 g ; R= 43%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): 0,00 (6H, s), 0,84 (9H, s), 1,07-1,09 (6H, d), 1,24-1,53 (14H, m), 2,48-2,54 (2H, t), 3,30-3,34 (1H, m), 3,81-3,85 (1H, m), 4,58 (1H, m), 4,63 (2H, s), 6,94-6,97 (3H, m), 7,11-7,21 (5H, m), 7,35-7,38 (2H, d, J= 8,2 Hz).
25

e) 7-{3-[2-(4-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-heptan-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 25(d), par réaction de 0,2 ml d'acide sulfurique concentré avec 1 g (1,86 mmol) de *Tert*-butyl-diméthyl-[4-(2-{3-[6-méthyl-6-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-heptyl]-phényl}-vinyl)-benzyloxy]-silane dans 20 ml de THF et 10 ml d'eau, après
30 purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 50 - heptane 50), des cristaux blancs (m= 350 mg ; R= 56%) sont obtenus. Tf= 105-7°C.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,19 (6H, s), 1,28-1,43 (6H, m), 1,63-1,69 (2H, m), 2,59-2,65 (2H, t), 4,67 (2H, s), 7,06-7,09 (3H, m), 7,23-7,36 (5H, m), 7,48-7,51 (2H, d, J= 8,2 Hz).

EXEMPLE 40

5 4-{2-[3-(7-hydroxy-7-méthyl-oct-1-enyl)-phényl]-vinyl}-benzene-1,2-diol.

a) 7-(3-{2-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-vinyl}-phényl)-hept-6-enoate de méthyle.

A une solution de 1,33 g (2,56 mmol) de 3-bromo-[2-{3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-vinyl]-phényl et 444 mg (3,1 mmol) de hept-6-enoate de méthyle dans 20 ml de diméthylformamide, on ajoute 0,43 ml de triéthylamine et 72 mg (0,077 mmol) de [1,1'-bis-(diphénylphosphino)ferrocene]dichloropalladium. Le milieu est chauffé à 75°C pendant 3 jours. Il est, alors, versé dans une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et extrait à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis à l'eau. Après décantation, elle est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. 15 Le résidu est purifié sur colonne de silice (acétate d'éthyle 5 - heptane 95).

Huile jaune. m= 318 mg. R= 21%.

RMN ¹H (CDCl₃): 0,21 (6H, s), 0,23 (6H, s), 1,00 (9H, s), 1,03 (9H, s), 1,48-1,55 (2H, m), 1,64-1,78 (2H, m), 2,21-2,29 (2H, m), 2,32-2,41 (2H, t), 3,67 (3H, s), 6,18-6,30 (1H, 20 m), 6,37-6,44 (1H, d, J= 15,9 Hz), 6,79-7,02 (6H, m), 7,14-7,43 (2H, m), 7,62 (1H, s).

b) 8-(3-{2-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-vinyl}-phényl)-2-méthyl-oct-7-en-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 1(i), par réaction de 1 ml (3 mmol) de bromure de méthylmagnésium 3M/éther avec 305 mg (0,52 mmol) de 7-(3-{2-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-vinyl}-phényl)-hept-6-enoate de méthyle dans 6 ml d'éther, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 20 - heptane 80), une huile jaune (m= 190 mg ; R= 63%) est obtenue.

RMN ¹H (CDCl₃): 0,21 (6H, s), 0,23 (6H, s), 0,99 (9H, s), 1,01 (9H, s), 1,23 (6H, s), 1,38- 30 1,62 (6H, m), 2,24-2,26 (2H, m), 6,20-6,32 (1H, m), 6,37-6,44 (1H, d, J= 15,9 Hz), 6,79-7,02 (5H, m), 7,20-7,34 (3H, m), 7,44 (1H, s).

c) 4-{2-[3-(7-hydroxy-7-méthyl-oct-1-enyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,2-diol.

De manière analogue à l'exemple 3(i), par réaction de 166 mg (0,286 mmol) de 8-(3-{2-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-vinyl}-phényl)-2-méthyl-oct-7-en-2-ol avec 0,63 ml de fluorure de tetrabutylammonium 1M/THF, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 45 - heptane 55), des cristaux blancs (m= 65 mg ; R= 64%) sont obtenus. Tf= 116-8°C.

RMN 1H (CDCl₃): 1,21 (6H, s), 1,47-1,54 (6H, m), 2,23-2,25 (2H, m), 6,19-6,31 (1H, m), 6,36-6,42 (1H, d, J= 15,9 Hz), 6,82-7,33 (8H, m), 7,41 (1H, s).

10 **EXEMPLE 41**

7-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phényléthynyl)-phényl]-2-méthyl-heptan-2-ol.

a) 1,2-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-4-éthynyl-benzène.

7,5 ml (18,4 mmol) de nButyllithium 2,5 M/Hexane sont ajoutés, à -78°C, à 2,62 ml (18,4 mmol) de diisopropylamine dans 50 ml de THF. La solution est agitée 1 heure puis, toujours à -78°C, on ajoute, goutte à goutte, 9,2 ml (18,4 mmol) de (triméthylsilyl)diazométhane 2M/Hexane. Après 40 min, on ajoute 3,64 g (9,2 mmol) de 4-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl) benzaldehyde dans 40 ml de THF. Le milieu est encore agité 1 heure à -78°C puis on laisse remonter à température ambiante pendant 12 heures. Il est ensuite versé dans une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (dichlorométhane 20 - heptane 80).

Huile jaunâtre. m= 952 mg. R= 26%.

RMN 1H (CDCl₃): 0,00 (6H, s), 0,01 (6H, s), 0,83 (18H, s), 2,94 (1H, s), 4,59 (2H, s), 4,63 (2H, s), 7,29-7,30 (2H, d), 7,44 (1H, s).

b) 3-bromo-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényléthynyl]-phényl.

949 mg (2,42 mmol) de 1,2-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-4-éthynyl-benzène et 707 mg (2,42 mmol) de 3-iodo-1-bromobenzène sont dissous dans 20 ml de triéthylamine. La solution est dégazée à l'azote pendant 1 heures 30 puis on ajoute 136 mg (0,19 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ et 56 mg (0,29 mmol) de iodure de cuivre. On laisse agiter 12 heures à

température ambiante. La triéthylamine est, alors, évaporée et le résidu est purifié sur colonne de silice (dichlorométhane 20 -heptane 80).

Huile jaune. m= 1,27 g. R= 96%.

RMN 1H (CDCl₃): 0,00 (6H, s), 0,01 (6H, s), 0,84 (18H, s), 4,61 (2H, s), 4,65 (2H, s), 7,07-7,14 (1H, t), 7,33-7,37 (4H, m), 7,45 (1H, s), 7,57-7,58 (1H, t).

c) 6-{3-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényléthynyl]-phényl}-hexanoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(h), par réaction de 663 mg (1,21 mmol) de 3-bromo-3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl dans 12 ml de diméthylformamide avec la solution à 0°C, de 985 mg (4,04 mmol) de 9-borabicyclo[3,3,1]nonane dans 10 ml de THF et 259 mg (2,02 mmol) de hex-5-enoate de méthyle dans 5 ml de THF, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 5 -heptane 95), une huile jaune (m= 326 mg ; R= 45%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): -0,01 (6H, s), 0,00 (6H, s), 0,83 (18H, s), 1,21-1,81 (6H, m), 2,17-2,23 (2H, t), 2,46-2,52 (2H, t), 3,55 (3H, s), 4,61 (2H, s), 4,65 (2H, s), 7,00-7,03 (1H, d), 7,10-7,17 (1H, t), 7,23-7,24 (2H, t), 7,31-7,32 (2H, d), 7,44 (1H, s).

d) 7-{3-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényléthynyl]-phényl}-2-méthyl-heptan-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 1(i), par réaction de 0,7 ml (2,11 mmol) de bromure de méthylmagnésium 3M/éther avec 314 mg (0,53 mmol) de 6-{3-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényléthynyl]-phényl}-hexanoate de méthyle dans 6 ml d'éther, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 10 - heptane 90), une huile jaune (m= 252 mg ; R= 80%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): -0,01 (6H, s), 0,00 (6H, s), 0,83 (18H, s), 1,14-1,66 (8H, m), 2,46-2,53 (2H, t), 4,61 (2H, s), 4,65 (2H, s), 7,01-7,04 (1H, d), 7,11-7,17 (1H, m), 7,23-7,25 (2H, d), 7,31-7,32 (2H, d), 7,44 (1H, s).

e) 7-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl)-phényléthynyl]-phényl]-2-méthyl-heptan-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 3(i), par réaction de 250 mg (0,42 mmol) de 7-{3-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényléthynyl]-phényl}-2-méthyl-heptan-2-ol avec

0,93 ml de fluorure de tetrabutylammonium 1M/THF, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 70 - heptane 30), des cristaux blancs (m= 132 mg ; R= 86%) sont obtenus. Tf= 52-5°C.

RMN 1H (CDCl₃): 1,19 (6H, s), 1,37-1,64 (8H, m), 2,57-2,63 (2H, t), 3,18 (2H, OH, s), 4,71 (4H, s), 7,13-7,16 (1H, d, J= 7,4 Hz), 7,22-7,35 (4H, m), 7,45-7,51 (2H, m).

EXEMPLE 42

5-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-hept-1-enyl)-phényl]-vinyl}-benzene-1,3-diol.

10 a) 3,5-bis-éthoxyméthoxy-benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d), par réaction de 42,04 g (0,25 mol) de 3,5-dihydroxybenzoate de méthyle dans 400 ml de diméthylformamide avec 18,09 g (0,6 mol) d'hydru de sodium et 51,26 g (0,515 mol) de chlorure de méthoxyméthyle, après purification sur colonne de silice (dichlorométhane), une huile jaune (m= 37,72 g ; R= 62%) est obtenue.

15 RMN 1H (CDCl₃): 1,19-1,25 (6H, t), 3,68-3,77 (4H, q), 3,89 (3H, s), 5,23 (4H, s), 6,92-6,94 (1H, t), 7,35-7,36 (2H, d).

b) (3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-méthanol.

De manière analogue à l'exemple 1(e), par réaction de 400 ml d'hydru de diisobutylaluminium 1M/Toluène, à -78°C, avec 37,7 g (0,133 mol) de 3,5-bis-éthoxyméthoxy-benzoate de méthyle, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 20 - Heptane 80), une huile jaune (m= 38,1 g ; R= 86%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): 1,19-1,24 (6H, t), 3,67-3,76 (4H, q), 4,61 (2H, s), 5,19 (4H, s), 6,64-6,66 (1H, t), 6,69-6,70 (2H, d).

25

c) 3,5-bis-éthoxyméthoxy-benzaldéhyde.

97 g (1,11 mol) de dioxyde de manganese sont ajoutés à une solution de 40,78 g (0,159 mol) de (3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-méthanol dans 400 ml de dichlorométhane. Le milieu est agité à température ambiante pendant 5 jours. Il est, alors, filtré sur silice et le solide est lavé

30 au dichlorométhane. Le filtrat est évaporé.

Huile jaune. m= 36,51 g. R= 90%.

RMN ^1H (CDCl_3): 1,20-1,25 (6H, t), 3,69-3,78 (4H, q), 5,25 (4H, s), 6,98-6,99 (1H, t), 7,20-7,21 (2H, d).

d) 3-bromo-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl.

- 5 De manière analogue à l'exemple 1(g), par réaction de 2,05 g (68 mmol) d'hydruure de sodium avec 14,5 g (57 mmol) de 3,5-bis-éthoxyméthoxy-benzaldéhyde et 20,88 g (68 mmol) de 3-bromobenzylphosphonate d'éthyle dans 350 ml de THF, après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 30 - heptane 70), une huile jaune ($m = 22,83$ g ; $R = 98\%$) est obtenue.
- RMN ^1H (CDCl_3): 1,21-1,27 (6H, t), 3,70-3,79 (4H, q), 5,23 (4H, s), 6,68-6,69 (1H, t), 6,85-10 6,86 (2H, d), 6,93-7,07 (2H, dd, $J = 16,3$ Hz, $J' = 2,55$ Hz), 7,17-7,24 (1H, t), 7,35-7,41 (2H, t), 7,64-7,65 (1H, t).

e) 6-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-hex-5-énoate de méthyle.

- De manière analogue à l'exemple 40(a), par réaction de 4,07 g (0,01 mol) de 3-bromo-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl dans 50 ml de triéthylamine avec 1,54 g (0,012 15 mol) de hex-5-énoate de méthyle et comme catalyseur 112 mg (0,5 mmol) d'acétate de Palladium et 262 mg (1 mmol) de triphénylphosphine, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 10 - heptane 90), une huile jaune ($m = 2$ g ; $R = 44\%$) est obtenue.
- RMN ^1H (CDCl_3): 1,22-1,27 (6H, t), 1,78-1,89 (2H, m), 2,23-2,41 (4H, m), 3,67 (3H, s), 20 3,63-3,79 (4H, m), 5,24 (4H, s), 6,17-6,28 (1H, m), 6,38-6,45 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 6,67 (1H, s), 6,87 (2H, d), 7,05-7,07 (2H, d), 7,22-7,36 (3H, m), 7,47 (1H, s).

f) 7-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-hept-6-en-2-ol.

- De manière analogue à l'exemple 1(i), par réaction de 6,9 ml (21 mmol) de bromure de 25 méthylmagnésium 3M/éther avec 935 mg (2,06 mmol) de 6-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-hex-5-énoate de méthyle dans 20 ml d'éther, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 30 - heptane 70), une huile jaune ($m = 352$ mg ; $R = 36\%$) est obtenue.

- RMN ^1H (CDCl_3): 1,23 (6H, s), 1,18-1,28 (6H, m), 1,51-1,69 (4H, m), 2,21-2,26 (2H, m), 30 3,71-3,79 (4H, q), 5,24 (4H, s), 6,21-6,33 (1H, m), 6,38-6,44 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 6,66-6,67 (1H, t), 6,87-6,88 (2H, d), 7,04-7,05 (2H, d), 7,22-7,36 (3H, m), 7,47 (1H, s).

g) 5-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-hept-1-enyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol.

De manière analogue à l'exemple 1(j), par réaction de 0,15 ml d'acide sulfurique concentré dans 3 ml de méthanol avec 314 mg (0,67 mmol) de 7-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-hept-6-en-2-ol dans 3 ml de méthanol et 3 ml de THF, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 50 - heptane 50), des cristaux blancs (m= 206 mg ; R= 91%) sont obtenus. Tf= 60-4°C.

RMN 1H (CDCl3): 1,24 (6H, s), 1,53-1,61 (4H, m), 2,17-2,22 (2H, m), 6,18-6,30 (1H, m), 6,35-6,36 (2H, d), 6,57 (2H, d), 6,89-7,03 (2H, m), 7,21-7,30 (3H, m), 7,40 (1H, s), 7,96 (2H, OH, s).

EXEMPLE 43

5-{2-[3-(7-éthyl-7-hydroxy-non-1-enyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol.

a) 7-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-hept-6-enoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 40(a), par réaction de 1,03 g (2,5 mmol) de 3-bromo-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl dans 30 ml de diméthylformamide avec 430 mg (3 mmol) de hept-6-enoate de méthyle et 700 mg (5 mmol) de carbonate de potassium et comme catalyseur 82 mg (0,1 mmol) de [1,1'-bis-(diphénylphosphino)ferrocene]dichloropalladium, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 10 - heptane 90), une huile jaunâtre (m= 843 mg ; R= 72%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl3): 1,22-1,27 (6H, t), 1,47-1,85 (4H, m), 2,21-2,42 (4H, m), 3,66 (3H, s), 3,67-3,79 (4H, q), 5,24 (4H, s), 6,19-6,30 (1H, m), 6,37-6,44 (1H, d, J= 15,9 Hz), 6,66-6,67 (1H, t), 6,87 (2H, d), 7,05-7,07 (2H, m), 7,21-7,41 (3H, m), 7,47 (1H, s).

b) 9-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-3-éthyl-non-8-en-3-ol.

De manière analogue à l'exemple 1(i), par réaction de 7 ml de bromure d'éthylmagnésium 1M/THF avec 824 mg (1,76 mmol) de 7-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-hept-6-enoate de méthyle dans 20 ml d'éther, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 15 - heptane 85), une huile jaune (m= 728 mg ; R= 83%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl3): 0,81-0,89 (6H, m), 1,22-1,27 (6H, m), 1,34-1,51 (10H, m), 2,17-2,29 (2H, m), 3,71-3,79 (4H, q), 5,24 (4H, s), 6,21-6,32 (1H, m), 6,37-6,43 (1H, d, J= 15,9 Hz), 6,66-6,67 (1H, t), 6,87 (2H, d), 7,05-7,07 (2H, m), 7,22-7,36 (3H, m), 7,47 (1H, s).

c) 5-{2-[3-(7-éthyl-7-hydroxy-non-1-enyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol.

De manière analogue à l'exemple 1(j), par réaction de 0,3 ml d'acide sulfurique concentré dans 7 ml de méthanol avec 700 mg (1,41 mmol) de 9-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-3-éthyl-non-8-en-3-ol dans 7 ml de méthanol et 7 ml de THF, après
5 purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 40 - heptane 60), des cristaux beiges (m= 477 mg ; R= 77%) sont obtenus. Tf= 98-102°C.

RMN 1H (CDCl₃): 0,67-0,73 (6H, m), 1,25-1,31 (8H, m), 2,10-2,12 (2H, m), 2,76-2,79 (2H, m, 1H, OH, s), 6,16-6,35 (3H, m), 6,45 (2H, s), 6,96 (2H, s), 7,14-7,15 (2H, m), 7,27 (1H, m),
10 7,45 (1H, s), 8,16 (1H, s).

EXEMPLE 44

5-{2-[3-(7-hydroxy-1-méthoxy-1,7-diméthyl-octyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol.

15 a) 1,3-bis-éthoxyméthoxy-5-vinyl-benzène.

A 0°C, 18 ml (36 mmol) de phényllithium 2M/cyclohexane-éther sont ajoutés, goutte à goutte, à 14,3 g (0,04 mol) de bromure de méthyltriphénylphosphonium. La solution est agitée à température ambiante pendant 4 h30. Elle est ensuite refroidie à -70°C et on ajoute, goutte à goutte, 5,10 g (0,02 mol) de 3,5-bis-éthoxyméthoxy-benzaldéhyde dans 50 ml de THF. Le
20 milieu est agité 2h à -70°C puis à température ambiante 12h. Il est, alors, versé dans une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (dichlorométhane 30 - heptane 70).

Huile-jaune. m= 4,4 g. R= 87%.

25 RMN 1H (CDCl₃): 1,20-1,25 (6H, t), 3,68-3,77 (4H, q), 5,22 (4H, s), 5,69-5,76 (1H, dd, J= 16,9 Hz, J= 0,55 Hz), 6,58-6,69 (2H, m), 6,75-6,76 (2H, d).

b) 1-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-éthanone.

De manière analogue à l'exemple 40(a), par réaction de 2,5 g (12,5 mmol) du 3-bromoacétophénone dans 100 ml de diméthylformamide avec 3,47 g (13,7 mmol) de 1,3-bis-éthoxyméthoxy-5-vinyl-benzène et 3,47 g (25 mmol) de carbonate de potassium et comme
30 catalyseur 408 mg (0,5 mmol) de [1,1'-bis-(diphénylphosphino)ferrocene]dichloropalladium,

après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 15 - heptane 85), une huile jaune (m= 3,88 g ; R=84%) est obtenue.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,22-1,28 (6H, t), 2,64 (3H, s), 3,71-3,80 (4H, m), 5,25 (4H, s), 6,68-6,70 (1H, t), 6,88-6,89 (2H, d), 7,11 (2H, s), 7,42-7,48 (1H, t), 7,68-7,71 (1H, d, J= 7,8 Hz), 7,82-
5 7,85 (1H, d, J= 7,7 Hz), 8,08 (1H, s).

c) 2-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-8-méthyl-8-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-nonan-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 8(j), par réaction de 1,85 g (5 mmol) de 1-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-éthanone avec la solution de 334 mg (13,7 mmol) de magnésium, de 3,67 g (12,5 mmol) de 2-(6-bromo-1,1-diméthyl-hexyloxy)-tétrahydro-pyranne dans 12 ml de THF et catalysée par 107 mg (0,2 mmol) de [1,2-bis-(diphénylphosphino)éthane]dichloronickel, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 15 - heptane 85), une huile jaune (m= 1,16 g ; R= 40%) est obtenue.

15 RMN ¹H (CDCl₃): 1,14-1,16 (6H, d), 1,22-1,27 (6H, m), 1,58 (3H, s), 1,39-1,81 (16H, m), 3,38-3,43 (1H, m), 3,71-3,79 (4H, m), 4,89-4,94 (1H, m), 4,66 (1H, m), 5,24 (4H, s), 6,65-6,67 (1H, t), 6,87-6,88 (2H, d), 7,01-7,15 (2H, dd, J= 16,3 Hz, J'= 2,4 Hz), 7,30-7,39 (3H, m), 7,58 (1H, s).

20 d) 5-{2-[3-(7-hydroxy-1-méthoxy-1,7-diméthyl-octyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol.

De manière analogue à l'exemple 1(j), par réaction de 0,2 ml d'acide sulfurique concentré dans 3 ml de méthanol avec 350 mg (0,6 mmol) de 2-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-8-méthyl-8-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-nonan-2-ol dans 3 ml de méthanol et 3 ml de THF, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 60 - heptane 40), des
25 cristaux blancs (m= 76 mg ; R= 32%) sont obtenus. Tf= 65-75°C.

RMN ¹H (Acétone): 0,91 (6H, s), 1,03-1,16 (8H, m), 1,34 (3H, s), 1,59 (2H, m), 2,70 (2H, OH, s), 2,88 (3H, s), 6,11 (1H, s), 6,40-6,41 (2H, d), 6,93 (2H, s), 7,12-7,18 (2H, m), 7,26-7,29 (1H, d, J= 6,8 Hz), 7,39 (1H, s), 8,11 (1H, s).

30 **EXEMPLE 45**

5-{2-[3-(6-hydroxy-1-méthoxy-1,6-diméthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol

a) 2-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-7-méthyl-7-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-octan-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 8(j), par réaction de 1,18 g (3,18 mmol) de 1-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-éthanone avec une solution de 213 mg (8,75 mmol) de magnésium, de 2,15 g (7,7 mmol) de 2-(5-bromo-1,1-diméthyl-pentyloxy)-tétrahydro-pyranne dans 8 ml de THF et catalysée par 68 mg (0,13 mmol) de [1,2-bis-(diphénylphosphino)éthane]dichloronickel, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 25 - heptane 75), une huile jaune (m= 768 mg ; R= 42%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): 0,94-0,96 (6H, d), 1,02-1,09 (6H, m), 1,38 (3H, s), 1,21-1,64 (14H, m), 3,18-3,25 (1H, m), 3,51-3,60 (4H, m), 3,69-3,74 (1H, m), 4,46-4,48 (1H, m), 5,04 (4H, s), 6,46-6,47 (1H, t), 6,67-6,68 (2H, d), 6,81-6,95 (2H, dd, J= 16,4 Hz, J'= 2,4 Hz), 7,11-7,19 (3H, m), 7,38 (1H, s).

b) 5-{2-[3-(6-hydroxy-1-méthoxy-1,6-diméthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol.

De manière analogue à l'exemple 1(j), par réaction de 0,2 ml d'acide sulfurique concentré dans 3 ml de méthanol avec 340 mg (0,6 mmol) de 2-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-7-méthyl-7-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-octan-2-ol dans 3 ml de méthanol et 3 ml de THF, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 60 - heptane 40), des cristaux blancs (m= 72 mg ; R= 32%) sont obtenus. Tf= 65-75°C.

RMN 1H (CDCl₃): 1,17 (6H, s), 1,26-1,40 (6H, m), 1,55 (3H, s), 1,76-1,82 (2H, t), 3,10 (3H, s), 6,35 (1H, t), 6,60-6,61 (2H, d), 6,93-7,09 (2H, dd, J= 16,3 Hz, J'= 5 Hz), 7,20-7,39 (5H, m), 7,47 (1H, s).

EXEMPLE 46

5-{2-[3-(5-hydroxy-pentyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol.

a) 5-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-pentanoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(h), par réaction de 1,54 g (3,77 mmol) de 3-bromo-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl dans 15 ml de diméthylformamide avec la solution à 0°C, de 1,61 g (6,6 mmol) de 9-borabicyclo[3,3,1]nonane dans 40 ml de THF et 502 mg (4,4 mmol) de pent-4-enoate de méthyle dans 10 ml de THF, après purification sur

colonne de silice (acétate d'éthyle 15 - heptane 85), une huile jaune (m= 1,19 g ; R= 71%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl3): 1,21-1,27 (6H, t), 1,33-1,87 (4H, m), 2,32-2,38 (2H, t), 2,64 (2H, t), 3,66 (3H, s), 3,70-3,84 (4H, m), 5,24 (4H, s), 6,65-6,67 (1H, t), 6,86-6,87 (2H, d), 7,03-7,09 (3H, m), 7,23-7,34 (3H, m).

b) 5-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-pentan-1-ol.

De manière analogue à l'exemple 1(e), par réaction de 5 ml d'hydruure de diisobutylaluminium 1M/toluène, à -78°C, avec 738 mg (1,67 mmol) de 5-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-pentanoate de méthyle, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 40 - heptane 60), une huile jaune (m= 259 mg ; R= 37%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl3): 1,21-1,27 (6H, t), 1,38-1,84 (6H, m), 2,61-2,67 (2H, t), 3,62-3,67 (2H, t), 3,70-3,85 (4H, m), 5,24 (4H, s), 6,65-6,67 (1H, t), 6,86-6,87 (2H, d), 7,03-7,09 (3H, m), 7,22-7,31 (3H, m).

c) 5-{2-[3-(5-hydroxy-pentyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol.

De manière analogue à l'exemple 1(j), par réaction de 0,1 ml d'acide sulfurique concentré dans 1 ml de méthanol avec 90 mg (0,2 mmol) de 5-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-pentan-1-ol dans 1 ml de méthanol et 1 ml de THF, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 60 - heptane 40), une poudre blanche (m= 33 mg ; R= 55%) est obtenue. Tf= 144-6°C.

RMN 1H (CDCl3): 1,46-1,80 (6H, m), 2,68-2,74 (2H, t), 3,58-3,63 (2H, m), 6,38-6,39 (1H, t), 6,66 (2H, d), 7,16 (3H, s), 7,30-7,36 (1H, t), 7,44-7,50 (2H, m), 8,37 (1H, OH, s).

EXEMPLE 47

5-{2-[3-(5-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol.

a) 5-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-pentanal.

586 mg (1,55 mmol) de pyridinium dichromate sont ajoutés à une solution de 162 mg (0,39 mmol) de 5-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-pentan-1-ol dans 2 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité toute une nuit à température ambiante. Après évaporation, le résidu est purifié sur colonne de silice (dichlorométhane).

Huile jaunâtre. m= 76 mg. R= 47%.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,21-1,27 (6H, t), 1,66-1,72 (4H, m), 2,47 (2H, m), 2,65 (2H, m), 3,71-3,79 (4H, m), 5,24 (4H, s), 6,65-6,67 (1H, t), 6,86-6,87 (2H, d), 7,04-7,08 (3H, m), 7,20-7,35 (3H, m), 9,76-9,77 (1H, t).

- 5 b) 7-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-heptan-3-ol.
0,18 ml (0,38 mmol) de chlorure d'isopropylmagnésium 2M sont ajoutés à 74 mg (0,18 mmol) de 5-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-pentanal dans 1,5 ml d'éther. Le milieu est chauffé à 30-35°C pendant la nuit. Il est, alors, versé dans un mélange éther/eau. Après décantation, la phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique 1N
10 puis avec de l'eau. Elle est ensuite séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (acétate d'éthyle 20 - heptane 80).

Huile jaunâtre. m= 62 mg. R= 75%.

- RMN ¹H (CDCl₃): 0,89-0,93 (6H, dd), 1,22-1,27 (6H, t), 1,39-1,69 (6H, m), 2,61-2,67 (2H, t), 3,37 (1H, m), 3,71-3,79 (4H, m), 5,24 (4H, s), 6,66-6,67 (1H, t), 6,86-6,87 (2H, d), 6,97-
15 7,09 (3H, m), 7,23-7,31 (3H, m).

c) 5-{2-[3-(5-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol.

- De manière analogue à l'exemple 1(j), par réaction de 0,1 ml d'acide sulfurique concentré dans 1 ml de méthanol avec 60 mg (0,13 mmol) de 7-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-
20 vinyl]-phényl}-2-méthyl-heptan-3-ol dans 1 ml de méthanol et 1 ml de THF, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 40 - heptane 60), une huile jaunâtre (m= 7 mg ; R= 16%) est obtenue.

- RMN ¹H (CDCl₃): 0,90-0,93 (6H, d), 1,43-1,81 (6H, m), 2,60-2,66 (2H, t), 3,38 (1H, m), 6,32-6,38 (3H, m), 6,58 (2H, s), 6,90-7,05 (2H, dd, J= 16,3 Hz, J'= 4,8 Hz), 7,05-7,08 (1H, d, J= 7,8 Hz), 7,21-7,27 (3H, m).
25

EXEMPLE 48

5-{2-[3-(6-hydroxy-7-méthyl-octyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol.

- 30 a) 6-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-hexanoate de méthyle.
De manière analogue à l'exemple 1(h), par réaction de 1,50 g (3,68 mmol) de 3-bromo-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl dans 30 ml de diméthylformamide avec la

solution à 0°C, de 1,61 g (6,6 mmol) de 9-borabicyclo[3,3,1]nonane dans 30 ml de THF et 564 mg (4,4 mmol) de hex-5-enoate de méthyle dans 10 ml de THF, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 10 - heptane 90), une huile jaunâtre (m= 430 mg ; R= 26%) est obtenue.

5 RMN 1H (CDCl₃): 1,22-1,27 (6H, t), 1,34-1,87 (6H, m), 2,29-2,35 (2H, t), 2,59-2,65 (2H, t), 3,66 (3H, s), 3,71-3,81 (4H, m), 5,24 (4H, s), 6,65-6,67 (1H, t), 6,86-6,87 (2H, d), 6,97-7,11 (3H, m), 7,23-7,34 (3H, m).

b) 6-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-hexan-1-ol.

10 De manière analogue à l'exemple 1(e), par réaction de 2,1 ml d'hydruure de diisobutylaluminium 1M/toluène, à -78°C, avec 315 mg (0,69 mmol) de 6-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-hexanoate de méthyle, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 40 - heptane 60), une pâte jaune (m= 198 mg ; R= 66%) est obtenue.

15 RMN 1H (CDCl₃): 1,21-1,27 (6H, t), 1,38-1,40 (4H, m), 1,52-1,68 (4H, m), 2,59-2,65 (2H, t), 3,61-3,66 (2H, t), 3,70-3,85 (4H, m), 5,24 (4H, s), 6,66-6,67 (1H, t), 6,86-6,87 (2H, d), 6,97-7,11 (3H, m), 7,22-7,33 (3H, m).

c) 6-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-hexanal.

20 De manière analogue à l'exemple 47(a), par réaction de 692 mg (1,83 mmol) de pyridinium dichromate avec 197 mg (0,46 mmol) de 6-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-hexan-1-ol dans 3 ml de dichlorométhane, après purification sur colonne de silice (dichlorométhane), une pâte jaune (m= 76 mg ; R= 75%) est obtenue.

25 RMN 1H (CDCl₃): 1,22-1,27 (6H, t), 1,39-1,45 (2H, m), 1,62-1,73 (4H, m), 2,40-2,46 (2H, m), 2,60-2,66 (2H, t), 3,71-3,80 (4H, m), 5,24 (4H, s), 6,65-6,67 (1H, t), 6,86-6,87 (2H, d), 6,97-7,12 (3H, m), 7,20-7,34 (3H, m), 9,76 (1H, t).

d) 8-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-octan-3-ol.

30 De manière analogue à l'exemple 47(b), par réaction de 0,35 ml (0,7 mmol) de chlorure d'isopropylmagnésium 2M/éther avec 148 mg (0,35 mmol) de 6-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-hexanal dans 2 ml d'éther, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 15 - heptane 85), une huile jaune (m= 130 mg ; R= 79%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl₃): 0,88-0,92 (6H, dd), 1,22-1,27 (6H, t), 1,37-1,68 (8H, m), 2,60-2,66 (2H, t), 3,35 (1H, m), 3,71-3,79 (4H, m), 5,24 (4H, s), 6,66-6,67 (1H, t), 6,86-6,87 (2H, d), 6,97-7,09 (3H, m), 7,23-7,31 (3H, m).

5 e) 5-{2-[3-(6-hydroxy-7-méthyl-octyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol.

De manière analogue à l'exemple 1(j), par réaction de 0,2 ml d'acide sulfurique concentré dans 1 ml de méthanol avec 130 mg (0,27 mmol) de 8-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-octan-3-ol dans 1 ml de méthanol et 1 ml de THF, après purification

10 sur colonne de silice (acétate d'éthyle 40 - heptane 60), une huile jaunâtre (m= 12 mg ; R=

13%) est obtenue.
RMN 1H (CDCl₃): 0,90-0,93 (6H, d), 1,36-2,17 (8H, m), 2,57-2,63 (2H, t), 3,38 (1H, m), 6,34-6,38 (1H, t), 6,58-6,59 (2H, d), 6,89-7,04 (2H, dd, J= 16,3 Hz, J'= 3,6 Hz), 7,04-7,06 (1H, d, J= 6,9 Hz), 7,14-7,29 (3H, m).

15 EXEMPLE 49

5-{2-[3-(5-hydroxy-6-méthyl-hept-1-enyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol.

a) 5-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-pent-4-enoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 40(a), par réaction de 1,5 g (3,68 mmol) de 3-bromo-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl dans 30 ml de diméthylformamide avec 502 mg (4,4 mmol) de pent-4-enoate de méthyle et 1,02 g (7,36 mmol) de carbonate de potassium et comme catalyseur 120 mg (0,15 mmol) de [1,1'-bis-(diphénylphosphino)ferrocène]dichloropalladium, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 10 - heptane 90), une pâte jaune (m= 883 mg ; R= 54%) est obtenue.

25 RMN 1H (CDCl₃): 1,22-1,27 (6H, t), 2,47-2,59 (4H, m), 3,70 (3H, s), 3,67-3,79 (4H, q), 5,24 (4H, s), 6,19-6,30 (1H, m), 6,42-6,48 (1H, d, J= 15,9 Hz), 6,66-6,67 (1H, t), 6,86-6,87 (2H, d, J= 2,1 Hz), 7,04 (2H, s), 7,21-7,37 (3H, m), 7,46 (1H, s).

b) 5-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-pent-4-en-1-ol.

30 De manière analogue à l'exemple 1(e), par réaction de 6 ml d'hydruure de diisobutylaluminium 1M/toluène, à -78°C, avec 869 mg (1,97 mmol) de 5-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-

vinyl]-phényl}-pent-4-enoate de méthyle dans 20 ml de toluène, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 30 - heptane 70), une pâte jaune (m= 381 mg ; R= 47%) est obtenue.
RMN 1H (CDCl3): 1,22-1,27 (6H, t), 1,72-1,83 (2H, m), 2,29-2,38 (2H, m), 3,71-3,79 (6H, m), 5,24 (4H, s), 6,22-6,34 (1H, m), 6,41-6,47 (1H, d, J= 15,9 Hz), 6,66-6,67 (1H, t), 6,86-6,87 (2H, d, J= 1,94 Hz), 7,05 (2H, s), 7,22-7,36 (3H, m), 7,47 (1H, s).

c) 5-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-pent-4-enal.

De manière analogue à l'exemple 47(a), par réaction de 1,38 g (3,68 mmol) de pyridinium dichromate avec 380 mg (0,92 mmol) de 5-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-pent-4-en-1-ol dans 10 ml de dichlorométhane, après purification sur colonne de silice (dichlorométhane), une pâte jaune (m= 245 mg ; R= 65%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl3): 1,22-1,27 (6H, t), 2,56-2,66 (4H, m), 3,71-3,79 (4H, q), 5,24 (4H, s), 6,19-6,31 (1H, m), 6,42-6,48 (1H, d, J= 15,9 Hz), 6,66-6,68 (1H, t), 6,86-6,87 (2H, d, J= 2,1 Hz), 7,04 (2H, s), 7,20-7,37 (3H, m), 7,46 (1H, s), 9,84 (1H, s).

d) 7-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-hept-6-en-3-ol.

De manière analogue à l'exemple 47(b), par réaction de 0,58 ml (1,16 mmol) de chlorure d'isopropylmagnésium 2M/éther avec 239 mg (0,58 mmol) de 5-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-pent-4-enal dans 2,5 ml d'éther, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 15 - heptane 85), une huile jaune (m= 137 mg ; R= 52%) est obtenue.

RMN 1H (CDCl3): 0,92-0,94 (6H, m), 1,25 (6H, s), 1,62-1,73 (2H, m), 2,26-2,45 (2H, m), 3,44 (1H, m), 3,71-3,79 (4H, q), 5,24 (4H, s), 6,24-6,35 (1H, m), 6,42-6,48 (1H, d, J= 15,9 Hz), 6,66-6,67 (1H, t), 6,86-6,87 (2H, d, J= 2,08 Hz), 7,05 (2H, s), 7,22-7,36 (3H, m), 7,47 (1H, s).

e) 5-{2-[3-(5-hydroxy-6-méthyl-hept-1-enyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol.

De manière analogue à l'exemple 1(j), par réaction de 0,3 ml d'acide sulfurique concentré dans 2,8 ml de méthanol avec 140 mg (0,31 mmol) de 7-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-hept-6-en-3-ol dans 2,8 ml de THF, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 40 - heptane 60), une poudre blanche (m= 80 mg ; R= 77%) est obtenue. Tf= 51-60°C.

RMN 1H (CDCl3): 0,85-0,88 (6H, d), 1,58-1,63 (2H, m), 2,23-2,37 (2H, m), 3,37-3,46 (1H, m), 6,16-6,37 (3H, m), 6,52 (2H, s), 6,88 (2H, m), 7,13-7,22 (3H, m), 7,31 (2H, s).

EXEMPLE 50

5 5-{2-[3-(6-hydroxy-7-méthyl-oct-1-enyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol.

a) 6-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-hex-5-en-1-ol.

De manière analogue à l'exemple 1(e), par réaction de 3,9 ml d'hydruire de diisobutylaluminium 1M/toluène, à -78°C, avec 581 mg (1,28 mmol) de 6-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-hex-5-enoate de méthyle dans 15 ml de toluène, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 30 - heptane 70), une huile jaune (m= 290 mg ; R= 53%) est obtenue.

10 RMN 1H (CDCl3): 1,22-1,27 (6H, t), 1,57-1,68 (4H, m), 2,23-2,31 (2H, m), 3,71-3,79 (6H, m), 5,24 (4H, s), 6,20-6,32 (1H, m), 6,38-6,45 (1H, d, J= 15,9 Hz), 6,66-6,67 (1H, t), 6,86-
15 6,87 (2H, d, J= 2 Hz), 7,05 (2H, s), 7,22-7,36 (3H, m), 7,47 (1H, s).

b) 6-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-hex-5-enal.

De manière analogue à l'exemple 47(a), par réaction de 1,02 g (2,7 mmol) de pyridinium dichromate avec 290 mg (0,68 mmol) de 6-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-hex-5-en-1-ol dans 10 ml de dichlorométhane, après purification sur colonne de silice (dichlorométhane), une pâte jaunâtre (m= 202 mg ; R= 70%) est obtenue.

20 RMN 1H (CDCl3): 1,22-1,27 (6H, t), 1,78-1,90 (2H, m), 2,24-2,33 (2H, m), 2,49-2,54 (2H, m), 3,71-3,79 (4H, q), 5,24 (4H, s), 6,16-6,28 (1H, m), 6,39-6,45 (1H, d, J= 15,9 Hz), 6,66-6,68 (1H, t), 6,87 (2H, d, J= 2,1 Hz), 7,05 (2H, s), 7,20-7,37 (3H, m), 7,47 (1H, s), 9,80 (1H, s).
25 s).

c) 8-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-oct-7-en-3-ol.

De manière analogue à l'exemple 47(b), par réaction de 0,47 ml (0,94 mmol) de chlorure d'isopropylmagnésium 2M/éther avec 198 mg (0,47 mmol) de 6-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-hex-5-enal dans 2 ml d'éther, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 15 - heptane 85), une huile jaune (m= 107 mg ; R= 49%) est obtenue.

RMN ¹H (CDCl₃): 0,90-0,94 (6H, dd), 1,22-1,27 (6H, t), 1,42-1,74 (4H, m), 2,23-2,28 (2H, m), 3,40 (1H, s), 3,71-3,79 (4H, q), 5,24 (4H, s), 6,21-6,33 (1H, m), 6,38-6,44 (1H, d, J= 15,9 Hz), 6,66-6,67 (1H, t), 6,86-6,87 (2H, d, J= 2,1 Hz), 7,05 (2H, s), 7,22-7,36 (3H, m), 7,47 (1H, s).

5

d) 5-{2-[3-(6-hydroxy-7-méthyl-oct-1-enyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol.

De manière analogue à l'exemple 1(j), par réaction de 0,3 ml d'acide sulfurique concentré dans 2,5 ml de méthanol avec 126 mg (0,27 mmol) de 8-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-oct-7-en-3-ol dans 2,5 ml de THF, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 40 - heptane 60), une poudre beige (m= 60 mg ; R= 63%) est obtenue.

10

Tf= 115-20°C.
RMN ¹H (CDCl₃): 0,91-0,94 (6H, d), 1,50-1,69 (4H, m), 2,24 (2H, m), 3,43-3,54 (1H, m), 6,17-6,40 (3H, m), 6,59 (2H, s), 6,95 (2H, s), 7,20-7,31 (3H, m), 7,38 (1H, s), 7,59 (2H, s).

15 **EXEMPLE 51**

5-{2-[3-(1,6-dihydroxy-1,6-diméthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol.

De manière analogue à l'exemple 1(j), par réaction de 0,6 ml d'acide sulfurique concentré dans 7,5 ml de méthanol avec 369 mg (0,65 mmol) de 2-{3-[2-(3,5-bis-éthoxyméthoxy-phényl)-vinyl]-phényl}-7-méthyl-7-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-octan-2-ol dans 7,4 ml de THF, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 70 - heptane 30), une pâte jaunâtre (m= 220 mg ; R= 92%) est obtenue.

20

RMN ¹H (CDCl₃): 1,16 (6H, s), 1,28-1,39 (6H, m), 1,57 (3H, s), 1,77-1,84 (2H, m), 6,35-6,37 (1H, t), 6,58-6,59 (2H, d), 6,92-7,06 (2H, dd, J= 16,4 Hz), 2,4 Hz), 7,27-7,38 (3H, m), 7,59 (1H, s), 7,83 (2H, OH, s).

25

EXEMPLE 52

5-{2-[3-(6-hydroxy-1,6-diméthyl-hept-1-enyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol.

De manière analogue à l'exemple 1(j), par réaction de 0,09 ml d'acide sulfurique concentré dans 3 ml de THF avec 152 mg (0,41 mmol) de 5-{2-[3-(1,6-dihydroxy-1,6-diméthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol dans 1,5 ml de THF, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 50 - heptane 50), une poudre jaune (m= 65 mg ; R= 45%) est obtenue. Tf= 55-60°C.

30

RMN 1H (CDCl₃): 1,21 (3H, s), 1,24 (6H, s), 1,45-1,55 (4H, m), 2,23 (1H, m), 2,54 (1H, m), 5,80 (1H, t), 6,34 (1H, s), 6,59 (2H, s), 6,92-7,08 (2H, dd, J= 16,3 Hz, J= 6 Hz), 7,28-7,33 (3H, m), 7,45 (1H, m).

5 **EXEMPLE 53**

6-{{[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-méthyl-amino}-2-méthyl-hexan-2-ol

a) 6-{{[3-(*p*-Toluènesulfonyloxy)-phenyl]-carbométhoxy-amino}-pentanoate d'éthyle
1 g (3.1 mmol) de 3-*p*-toluènesulfonyloxy-N-carbométhoxy-aniline et 1,9 mL (12 mmol) de
10 5-bromoalérate d'éthyle sont dissous dans 25 mL de DMF anhydre. 140 mg (4,5 mmol)
d'hydruure de sodium 75% sont alors ajoutés, et le milieu réactionnel est agité pendant 6
heures. Après traitement par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extraction avec
du dichlorométhane, puis séchage et évaporation des solvants de la phase organique, le résidu
est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Un huile incolore est obtenue (m = 1,35
15 g ; R = 97%)

b) 6-{{[3-(*p*-Toluènesulfonyloxy)-phenyl]-carbométhoxy-amino}-2-méthyl-hexan-2-ol
500 mg de 6-{{[3-(*p*-toluènesulfonyloxy)-phenyl]-carbométhoxy-amino}-pentanoate
d'éthyle (1,2 mmol) sont dissous dans 20 mL de THF. 1 mL d'une solution de bromure de
20 méthylmagnésium 3.0M (3.0 mmol) est alors ajouté, et le milieu réactionnel est agité 1 heure
à température ambiante. Après traitement par une solution saturée de chlorure d'ammonium,
séchage et évaporation des solvants de la phase organique, puis une purification par
chromatographie sur colonne de silice, une huile incolore est obtenue (m = 480 mg ; R = 92
%).

25 c) 6-[(3-Hydroxyphenyl)-méthyl-amino]-2-méthyl-hexan-2-ol
300 mg de 6-{{[3-(*p*-toluènesulfonyloxy)-phenyl]-carbométhoxy-amino}-2-méthyl-
hexan-2-ol (0,69 mmol) sont dissous dans 10 mL de THF anhydre. 80 mg (2.1 mmol)
d'hydruure double de lithium et d'aluminium sont alors ajoutés, puis le milieu réactionnel est
30 chauffé à reflux pendant deux heures. Après refroidissement, 80 L d'eau puis 80 L d'une
solution de NaOH 15% puis 240 L d'eau sont séquentiellement ajoutés; après agitation
pendant 1 h, le milieu réactionnel est alors filtré puis le solvant est évaporé. Le résidu obtenu

est alors dissous dans un mélange composé de 5 mL d'eau, 5 mL d'éthanol et 200 mg de KOH sont ajoutés. Le milieu réactionnel est alors chauffé 12 heures à 70°C, puis refroidi et traité par un mélange de HCl 1N et de dichlorométhane. Après séparation, la phase organique est alors séchée et les solvants sont évaporés. Après purification par chromatographie sur colonne
5 de silice, une huile incolore est obtenue (m = 125 mg ; R = 79 %).

d) 6-{[3-(3,4-Bis-carboxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-méthyl-amino}-2-méthyl-hexan-2-ol
90 mg (0.38 mmol) de 6-[(3-hydroxyphenyl)-méthyl-amino]-2-méthyl-hexan-2-ol sont ajoutés à une solution de bromure de 3-(3,4-dicarboxyméthyl)-benzyle (132 mg, 0,46 mmol)
10 dans de la 2-butanone. 64 mg (0.46 mmol) de carbonate de potassium sont alors ajoutés avant de chauffer le milieu réactionnel à reflux pendant 6 heures. Après filtration et évaporation du solvant et purification par chromatographie sur gel de silice (heptane 60 – acétate d'éthyle 40) une huile jaune est obtenue (m = 67 mg ; R = 40 %)

15 e) 6-{[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-méthyl-amino}-2-méthyl-hexan-2-ol
30 mg de 6-{[3-(3,4-bis-carboxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-méthyl-amino}-2-méthyl-hexan-2-ol (0.07 mmol) sont dissous dans 3 mL de THF anhydre, puis 20 mg (1 mmol) de borohydrure de lithium sont ajoutés avant de porter le milieu réactionnel à reflux pendant 3 heures. Après traitement du milieu réactionnel par une solution saturée de chlorure
20 d'ammonium puis séchage, évaporation et purification par chromatographie sur colonne de silice (heptane 30 – acétate d'éthyle 70) une huile claire est obtenue (m = 19 mg; R = 72 %).
RMN ¹H (CDCl₃): 1,19 (s, 6H), 1,26-1,59 (m, 6H), 2,89 (s, 3H), 3,27 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,70 (s, 4H), 5,04 (s, 2H), 6,28-6,34 (m, 3H), 7,11 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,34 (s, 2H), 7,40 (s, 1H).

25 **EXEMPLE 54**

5-{[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-méthyl-amino}-2-méthyl-pentan-2-ol
De manière analogue à l'exemple 53(e), par réaction de 80 mg, (0.18 mmol) de 5-{[3-(3,4-bis-carboxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-méthyl-amino}-2-méthyl-pentan-2-ol (préparé de manière
analogue aux exemples 53(a-d)) avec 16 mg (0.75 mmol) de borohydrure de lithium et après
30 purification sur colonne de silice, une huile incolore est obtenue (m = 50 mg ; R = 76 %).

RMN ^1H (CDCl_3): 1,18 (s, 6H), 1,37-1,43 (m, 2H), 1,54-1,63 (m, 2H), 1,70 (bs, 1H), 2,89 (s, 3H), 3,25 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 3,38 (bs, 2H), 4,69 (s, 4H), 5,05 (s, 2H), 6,28-6,34 (m, 3H), 7,11 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,35 (s, 2H), 7,39 (s, 1H).

5 EXEMPLE 55

6-[[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-méthyl-amino]-3-éthyl-hexan-3-ol

De manière analogue à l'exemple 53(e), par réaction de 250 mg (0,45 mmol) de 6-[[3-(3,4-bis-carboxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-méthyl-amino]-3-éthyl-hexan-3-ol (préparé de manière analogue aux exemples 53(a-d)) avec 40 mg (1,8 mmol) de borohydrure de lithium et
10 après purification sur colonne de silice, une huile incolore est obtenue (m = 160 mg ; R = 88 %).

RMN ^1H (CDCl_3): 0,82 (t, 6H, $J = 7,6$ Hz), 1,26-1,56 (m, 8H), 2,89 (s, 3H), 3,25 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 3,46 (bs, 2H), 4,67 (s, 4H), 5,04 (s, 2H), 6,27-6,33 (m, 3H), 7,11 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,33 (m, 2H), 7,38 (s, 1H).

15

EXEMPLE 56

7-[[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-méthyl-amino]-3-éthyl-heptan-3-ol

De manière analogue à l'exemple 53(e), par réaction de 370 mg (0,8 mmol) de 7-[[3-(3,4-bis-carboxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-méthyl-amino]-3-éthyl-heptan-3-ol (préparé de manière analogue aux exemples 53(a-d)) avec 80 mg (3,5 mmol) de borohydrure de lithium et
20 après purification sur colonne de silice, une huile incolore est obtenue (m = 266 mg ; R = 80 %).

RMN ^1H (CDCl_3): 0,84 (t, 6H, $J = 7,6$ Hz), 1,23-1,55 (m, 10H), 1,7 (bs, 1H), 2,89 (s, 3H), 3,26 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 3,35 (bs, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 6,29-6,34 (m,
25 3H), 7,11 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,34 (m, 2H), 7,39 (s, 1H).

EXEMPLE 57

5-[[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-éthyl-amino]-2-méthyl-pentan-2-ol

30 a) 5-[(3-tert-Butyldiméthylsilyloxyphenyl)-éthyl-amino]-5-oxo-pentan-2-one

1 g (4 mmol) de (3-tert-butyldiméthylsilyloxy)-N-éthyl-aniline sont dissous dans 40 mL de dichlorométhane à 0°C, puis 511 mg (4,4 mmol) d'acide levulinique et 595 mg (4,4

mmol) de 1-hydroxy-benzotriazole sont ajoutés au milieu réactionnel. 908 mg (4,4 mmol) de dicyclohexylcarbodiimide sont alors additionnés par portions. Le milieu réactionnel est réchauffé jusqu'à température ambiante, agité 1 heure puis filtré. Le filtrat est alors agité 12 h, puis traité avec une solution saturée de chlorure d'ammonium, et extrait avec du dichlorométhane. Après séchage et purification sur colonne de silice, une huile incolore est obtenue (m = 1,27 g ; R = 91%)

b) 5-[(3-*tert*-Butyldiméthylsilyloxyphenyl)-éthyl-amino]-5-oxo-2-méthyl-pentan-2-ol
700 mg (2 mmol) de 5-[(3-*tert*-butyldiméthylsilyloxyphenyl)-éthyl-amino]-5-oxo-pentan-2-one sont dissous dans 20 mL de THF anhydre, et le milieu réactionnel est refroidi à 0°C. 0.66 mL (2 mmol) d'une solution de bromure de méthylmagnésium sont alors ajoutés lentement, et le milieu réactionnel est agité pendant 4 heures à cette température. Après traitement par une solution saturée de chlorure d'ammonium, extraction par de l'acétate d'éthyle, séchage puis évaporation, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice pour obtenir une huile incolore (m = 610 mg ; R = 86 %).

c) 5-{[3-(3,4-Bis-carboxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-éthyl-amino}-5-oxo-2-méthyl-pentan-2-ol
710 mg de 5-[(3-*tert*-butyldiméthylsilyloxyphenyl)-éthyl-amino]-5-oxo-2-méthyl-pentan-2-ol (2 mmol) sont dissous dans 20 mL de THF, puis 2,4 mL d'une solution de fluorure de tetrabutylammonium (1M dans le THF) sont ajoutés goutte à goutte. Après agitation pendant 1 heure à température ambiante, le milieu réactionnel est traité par une solution de chlorure d'ammonium, puis extrait avec de l'acétate d'éthyle. Après concentration sous pression réduite, le résidu obtenu est ajouté à une solution de bromure de 3-(3,4-dicarboxyméthyl)-benzyle (750 mg, 2,6 mmol) dans de la 2-butanone (25 mL). 305 mg (2,2 mmol) de carbonate de potassium sont alors ajoutés avant de chauffer le milieu réactionnel à reflux pendant 6 heures. Après filtration, évaporation du solvant et purification par chromatographie sur gel de silice (heptane 60 – acétate d'éthyle 40), une huile jaune est obtenue (m = 760 mg ; R = 83 %).

30

d) 5-{[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-éthyl-amino}-2-méthyl-pentan-2-ol

350 mg (0.76 mmol) de 5-{{3-(3,4-Bis-carboxyméthyl-benzyloxy)-phenyl}-éthyl-amino}-5-oxo-2-méthyl-pentan-2-ol sont dissous dans 10 mL de THF anhydre, puis 120 mg d'hydru double de lithium et d'aluminium (3.1 mmol) sont ajoutés en deux portions égales. Après 4 heures de chauffage à reflux, le milieu réactionnel est refroidi puis séquentiellement traité par 120 L d'eau, 120 L d'une solution de NaOH 15% puis 360 L d'eau. Après 1 heure d'agitation, le milieu réactionnel est filtré, concentré puis purifié par chromatographie sur gel de silice. Un huile incolore est obtenue (m = 280 mg ; R = 95 %).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,12 (t, 3 H, J = 7,0 Hz), 1,18 (s, 6H), 1,38-1,45 (m, 2H), 1,56-1,63 (m, 3H), 3,20 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,31 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 4,69 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,24-6,32 (m, 3H), 7,10 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,34 (m, 2H), 7,40 (s, 1H).

EXEMPLE 58

6-{{3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl}amino}-3-éthyl-hexan-3-ol

a) 6-{{3-(3,4-Bis-carboxyméthyl-benzyloxy)-phenyl}-N-benzoyl-amino}-3-éthyl-hexan-3-ol

De manière analogue à l'exemple 53 (d) par réaction de 130 mg (0.38 mmol) de 6-{{3-(3-hydroxyphenyl)-N-benzoyl-amino-3-éthyl-hexan-3-ol (préparé de manière analogue aux exemples 53(a-c)) avec une solution de bromure de 3-(3,4-dicarboxyméthyl)-benzyle (133 mg, 0,46 mmol) dans de la 2-butanone (5 mL) et 60 mg (0,42 mmol) de carbonate de potassium. Après filtration et évaporation du solvant, une purification par chromatographie sur gel de silice (heptane 60 – acétate d'éthyle 40) une huile jaune est obtenue (m = 104 mg ; R = 50 %).

b) 6-{{3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl}amino}-3-éthyl-hexan-3-ol

De manière analogue à l'exemple 57(d) par traitement de 6-{{3-(3,4-Bis-carboxyméthyl-benzyloxy)-phenyl}-N-benzoyl-amino}-3-éthyl-hexan-3-ol (100 mg, 0.18 mmol) par 40 mg (1 mmol) d'hydru double de lithium et d'aluminium et après purification sur colonne de silice, une huile incolore est obtenue (m = 75 mg ; R = 87 %).

RMN ¹H (CDCl₃): 0,86 (t, 6H, J = 7,5 Hz), 1,43-1,70 (m, 9H), 3,1 (bs, 1H), 3,2 (bs, 1H), 3,90 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,31 (s, 2H), 4,70 (s, 4H), 6,14-6,28 (m, 3H), 7,04 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,30 (s, 2H), 7,34 (s, 1H).

EXEMPLE 59

(4E,6E)-7-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenyl)-éthyl]-phenyl}-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol

a) 3-(2-Méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-benzaldehyde

5 5 g (25 mmol) de 3-bromoacétophenone sont dissous dans 40 mL de toluène, puis 15 mL d'éthylène glycol et 500 mg d'acide *para*-toluènesulfonique sont ajoutés. Le milieu réactionnel est alors porté à reflux équipé d'un montage de distillation de Dean-Stark. Après 12 h, le milieu est refroidi, puis traité par de l'eau et extrait avec du dichlorométhane. Après séchage et concentration, le résidu est purifié sur colonne de silice pour obtenir le 3-(2-Méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-1-bromobenzène désiré (R = 85%). Ce produit (4 g, 16.4 mmol)
10 est alors dissous dans du THF anhydre et le mélange est refroidi à -78°C. 7,2 mL (18 mmol) d'une solution 2,5 M de butyllithium sont alors additionnés goutte à goutte. Après 1 heure d'agitation à la même température, 1,9 mL (18 mmol) de diméthylformamide sont ajoutés. Le mélange est maintenu à -78°C pendant 30 minutes, puis ramené à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors traité par une solution saturée de chlorure d'ammonium, et extrait avec du dichlorométhane. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle10 / heptane90) une huile incolore est obtenue (m = 3,09 g ; R = 98 %)

b) 4-{(E)-2-[3-(2-Méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-phenyl]-vinyl}-phthalate de diméthyle

20 4-(Diéthoxy-phosphorylméthyl)-phthalate de diméthyle (2 g, 5,8 mmol) est dissous dans 30 mL de THF anhydre, puis refroidi à 0°C. 2,8 mL (5,6 mmol) d'une solution 2 M de diisopropylamidure de lithium sont alors ajoutés goutte à goutte, puis le milieu réactionnel est agité à cette température pendant 30 minutes. Ensuite, une solution de 3-(2-Méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-benzaldehyde (1,02 g, 5,3 mmol) dans 10 mL de THF est additionnée par
25 l'intermédiaire d'une canule. Le milieu est alors ramené à température ambiante, puis agité 12 heures. Après traitement par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extraction avec de l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée puis les solvants sont évaporés. Après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 30-heptane70), une huile incolore est obtenue (m = 1,68 g ; R = 83%).

30

c) 4-{2-[3-(2-Méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-phenyl]-éthyl}-phthalate de diméthyle

1,8 g (4,7 mmol) de 4-{(E)-2-[3-(2-Méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-phenyl]-vinyl}-phthalate de diméthyle est dissous dans 50 mL d'acétate d'éthyle. La solution est dégagée pendant 30 minutes, puis Pd/C 5% (200 mg) sont ajoutés. Un ballon d'hydrogène (1 bar) est alors fixé au montage et le milieu réactionnel est agité pendant 4 heures. La perte de fluorescence lors d'analyses CCM (= 254 nm) indique la fin de la réaction: le milieu réactionnel est alors filtré puis concentré sous pression réduite pour donner une huile incolore (m = 1,78 g ; R = 98 %).

d) 1-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenyl)-éthyl]-phenyl}-éthanone
4-{2-[3-(2-Méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-phenyl]-éthyl}-phthalate de diméthyle (1,78 g, 4,6 mmol) est dissous dans 20 mL de THF anhydre. 530 mg d'hydruure double de lithium et d'aluminium (14 mmol) sont alors ajoutés en trois fractions égales, puis le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 4 heures. Le milieu est alors refroidi, puis séquentiellement traité par 530 L d'eau, 530 L de NaOH 15%, puis 1, 6 mL d'eau. Après 1 heure d'agitation, le mélange est filtré puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est alors dissous dans 10 mL d'acétone auxquels sont ajoutés 5 mL d'eau et 100 mg d'acide *para*-toluènesulfonique. Le milieu réactionnel est agité à 70°C pendant 12 h, puis versé dans 50 mL d'acétate d'éthyle. Après séparation et séchage de la phase organique, les solvants sont évaporés, puis le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle 50-heptane 50) pour obtenir un semi-solide blanc (m = 1,18 g ; R = 90%).

e) 1-(3-{2-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phenyl]-éthyl}-phenyl)-éthanone
1,15 g de 1-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenyl)-éthyl]-phenyl}-éthanone (4,04 mmol) est dissous dans 20 mL DMF et 20 mL de dichlorométhane. Le mélange est refroidi à 0°C, puis 1,7 mL de triéthylamine (12 mmol) sont ajoutés, suivis de 1,35 g de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane (8,9 mmol). Le milieu est agité à température ambiante pendant 12 h, puis traité par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait par de l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, puis séchée et concentrée sous pression réduite, pour donner une huile incolore (m = 2,07 g ; R = 100 %).

f) (2E,4E)-5-(3-{2-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phenyl]-éthyl}-phenyl)-hexa-2,4-dienoate d'éthyle

850 mL (3,9 mmol) de 4-diéthylphosphonocrotonate d'éthyle sont dissous dans 5 mL de THF. A ce mélange sont rajoutés 10 mL de DMPU (1,3-diméthyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone) puis, après refroidissement à 0°C, 1,85 mL (3,7 mmol) d'une solution de diisopropylamidure de lithium 2M. Le mélange est agité pendant 30 minutes à cette même température, puis une solution de 1 g (1,95 mmol) de 1-(3-{2-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phenyl]-éthyl}-phenyl)-éthanone dans 5 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le mélange est alors ramené à température ambiante, puis agité 48 heures. Après traitement par une solution de chlorure d'ammonium et extraction avec de l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée et concentrée sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice, une huile jaune clair est obtenue (m = 1,46 g; R = 81 %).

g) (4E,6E)-7-(3-{2-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phenyl]-éthyl}-phenyl)-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol

500 mg de (2E,4E)-5-(3-{2-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phenyl]-éthyl}-phenyl)-hexa-2,4-dienoate d'éthyle (0,82 mmol) sont dissous dans 10 mL de THF anhydre et le mélange est refroidi à -78°C. 5,4 mL (4 mmol) d'une solution d'éthyllithium fraîchement préparée (0,75 M) sont alors ajoutés goutte à goutte, puis le mélange est ramené à 0°C. Après 1 heure d'agitation, le milieu réactionnel est traité par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle 5 - heptane 95), l'isomère tout trans pur est obtenu sous la forme d'une huile incolore (m = 350 mg; R = 70 %).

h) (4E,6E)-7-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenyl)-éthyl]-phenyl}-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol

340 mg de (4E,6E)-7-(3-{2-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phenyl]-éthyl}-phenyl)-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol (0,5 mmol) sont dissous dans 10 mL de THF et 1,5 mL (1,5 mmol) d'une solution de fluorure de terabutylammonium (1 M dans le THF) sont ajoutés goutte à goutte. Après 30 minutes, 10 mL de méthanol sont additionnés et le mélange est concentré sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur colonne de silice du résidu, une huile incolore est obtenue (m = 163 mg; R = 88%).

RMN ¹H (CDCl₃): 0,90 (t, 6H, *J* = 7,4 Hz), 1,61 (q, 4H, *J* = 7,5 Hz), 2,17 (s, 3H), 2,92 (bs, 2H), 2,92 (s, 4H), 4,71 (s, 4H), 5,77 (d, 1H, *J* = 15,1 Hz), 6,42 (d, 1H, *J* = 11 Hz), 6,63 (dd, 1H, *J*₁ = 15,1 Hz, *J*₂ = 11 Hz), 7,08-7,29 (m, 7H).

5 **EXEMPLE 60**

(3E,5E)-6-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenyl)-éthyl]-phenyl}-2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol

De manière analogue à l'exemple 59(h), par réaction de 410 mg (0,7 mmol) de (3E,5E)-6-{3-[2-(3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phenyl)-éthyl]-phenyl}-2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol (préparé de manière analogue aux exemples 53(a-g)) avec 2 ml (2 mmol) d'une solution de fluorure de tetrabutylammonium (1 M dans le THF), une huile incolore est obtenue (m = 230 mg ; R = 96 %).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,39 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,91 (s, 4H), 2,92 (bs, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 5,94 (d, 1H, *J* = 15,1 Hz), 6,36 (d, 1H, *J* = 10,9 Hz), 6,62 (dd, 1H, *J*₁ = 15,1 Hz, *J*₂ = 10,9 Hz), 7,06-7,28 (m, 7H).

EXEMPLE 61

(4E,6E)-7-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenyl)-vinyl]-phenyl}-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol

De manière analogue à l'exemple 59(h), par réaction de 320 mg (0,5 mmol) de (4E,6E)-7-{3-[2-(3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phenyl)-vinyl]-phenyl}-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol (préparé de manière analogue aux exemples 53(a-b,d-g)) avec 1,5 ml (1,5 mmol) d'une solution 1 M de fluorure de tetrabutylammonium, une huile incolore est obtenue (m = 184 mg ; R = 100 %).

RMN ¹H (CDCl₃): 0,91 (t, 6H, *J* = 7,4 Hz), 1,62 (q, 4H, *J* = 7,4 Hz), 2,22 (s, 3H), 4,13 (bs, 1H), 4,21 (bs, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 5,82 (d, 1H, *J* = 14,9 Hz), 6,52 (d, 1H, *J* = 11 Hz), 6,65 (dd, 1H, *J*₁ = 14,9 Hz, *J*₂ = 11 Hz), 7,13 (s, 2H), 7,29-7,57 (m, 7H).

EXEMPLE 62

30 (3E,5E)-6-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenyl)-vinyl]-phenyl}-2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol

De manière analogue à l'exemple 59(h), par réaction de 450 mg (0,75 mmol) de (3E,5E)-6-{3-[2-(3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phenyl)-vinyl]-phenyl}-2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol (préparé de manière analogue aux exemples 59(a-b,d-g)) avec 2 ml (2 mmol) avec une solution de fluorure de tetrabutylammonium (1 M dans le THF), une

huile incolore est obtenue (m = 270 mg ; R = 99 %).
RMN ¹H (CDCl₃): 1,40 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,35 (bs, 1H), 4,20-4,40 (bs, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 5,98 (d, 1H, J = 15 Hz), 6,47 (d, 1H, J = 10,9 Hz), 6,67 (dd, 1H, J₁ = 15,0 Hz, J₂ = 10,9 Hz), 7,13 (s, 2H), 7,31-7,55 (m, 7H).

10 **EXEMPLE 63**

(4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenyléthynyl)-phenyl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol

a) 1-(3-Éthynyl-phenyl)-éthanone

4 g de 3-bromoacétophenone (20 mmol) et 4,23 mL (30 mmol) de triméthylsilylacétylène sont dissous dans 50 mL de triéthylamine. CuI (760 mg, 4 mmol) sont

ajoutés, et le milieu réactionnel est dégazé pendant 10 minutes par un flux d'argon. *tetrakis*-triphenylphosphine-palladium (1,4 g, 2 mmol) est alors additionné en une fraction, et le milieu réactionnel est agité 12 heures à température ambiante. Le milieu est alors traité par de l'eau, et extrait avec du dichlorométhane. Après séchage et concentration sous pression réduite, le

résidu est dissous dans 100 mL de THF, auxquels sont ajoutés 100 mL d'éthanol et 10 mL d'eau. Deux fractions de 1,4 g (24 mmol) de fluorure de potassium sont ajoutées à 9 heures d'intervalle, puis le milieu réactionnel est agité pendant 24 h, avant d'être concentré sous

pression réduite. Le résidu est alors repris dans un mélange de dichlorométhane et d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. La phase organique est séchée, puis concentrée.

Après chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle 10 – heptane 90) une huile

claire est obtenue (m = 2,68 g ; R = 93 %).

b) 1-{3-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phenyléthynyl]-phenyl}-éthanone

A 850 mg (1,7 mmol) de 1,2-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-4-iodo-benzène dans 6 mL de pyrrolidine sont successivement ajoutés 100 mg (0,1 mmol) de

tetrakis-triphenylphosphine-palladium, 35 mg (0,2 mmol) de CuI et 250 mg (1,7 mmol) de 1-(3-éthynyl-phenyl)-éthanone. Après 30 minutes à température ambiante, le milieu réactionnel

est filtré, puis le filtrat est repris dans du dichlorométhane et lavé à l'eau. Une huile jaune est obtenue ($m = 770$ mg ; $R = 89\%$).

c) (2E,4E)-5-{3-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phenyléthynyl]-phenyl}-
5 hexa-2,4-dienoate d'éthyle

0,6 mL (2,7 mmol) de 4-diéthylphosphonocrotonate d'éthyle sont dissous dans 20 mL de THF anhydre, et le mélange est refroidi à 0°C. 1,27 mL (2,54 mmol) d'une solution 2M de diisopropylamidure de lithium sont ajoutés goutte à goutte. Après 1 heure d'agitation à la même température, une solution de 680 mg (1,34 mmol) de 1-{3-[3,4-bis-(*tert*-butyl-
10 diméthyl-silanyloxyméthyl)-phenyléthynyl]-phenyl}-éthanone dans 5 mL de THF est additionnée lentement par l'intermédiaire d'une canule. Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante, puis agité 18 heures. Après traitement par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extraction avec de l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de
15 silice: une huile jaune est obtenue ($m = 480$ mg ; $R = 60\%$).

d) (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenyléthynyl)-phenyl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol
470 mg de (2E,4E)-5-{3-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-
phenyléthynyl]-phenyl}-hexa-2,4-dienoate d'éthyle (0,77 mmol) sont dissous dans 10 mL de
20 THF anhydre. 0,8 mL (2,4 mmol) d'une solution 3M de bromure d'éthylmagnesium sont additionnés goutte à goutte. Après 30 minutes à température ambiante, le milieu réactionnel est traité par une solution de chlorure d'ammonium, puis extrait avec de l'acétate d'éthyle. Le résidu, obtenu après séchage et concentration de la phase organique, est alors dissous dans 10 mL de THF et 3 mL (3 mmol) d'une solution de fluorure de ~~tetra~~butylammonium (1 M dans
25 le THF) sont additionnés. Après 15 minutes le milieu réactionnel est dilué avec 10 mL d'éthanol, puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle 40 – heptane 60). Une huile incolore est obtenue ($m = 55$ mg ; $R = 18\%$).

RMN ^1H (CDCl_3): 0,93 (t, 6H, $J = 6,7$ Hz), 1,58 (q, 4H, $J = 6,7$ Hz), 2,07 (s, 3H), 2,92 (bs,
30 2H), 4,75 (s, 4H), 5,81 (d, 1H, $J = 14,8$ Hz), 6,51 (d, 1H, $J = 10,9$ Hz), 6,65 (dd, 1H, $J_1 = 14,8$ Hz, $J_2 = 10,9$ Hz), 7,26-7,62 (m, 7H).

EXEMPLE 647-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyl-oxy)phényl]-3-éthyl-3-octanol

- 5 a) 5-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phenyl]-hexa-2,4-dienoate d'éthyle

4,3 g de 4-diéthylphosphonocrotonate d'éthyle sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 19 mmol de disopropylamidure de lithium dans 150 mL de THF anhydre refroidie à 0°C. Après 1 heure d'agitation à cette température, 2 g (8 mmol) de 3-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-acétophénone dissous dans 20 mL de THF sont additionnés goutte à goutte par
10 l'intermédiaire d'une canule. Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et agité 15 heures. Après traitement par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extraction avec du dichlorométhane, la phase organique est séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile jaune est obtenue (m = 1,39 g ; R = 50 %).

15

- b) 5-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phenyl]-hexanoate d'éthyle

600 mg (1,7 mmol) de 5-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phenyl]-hexa-2,4-dienoate d'éthyle sont dissous dans 40 mL d'acétate d'éthyle et la solution est dégazée par un flux d'argon pendant 10 minutes. 100 mg de Pd/C 5% sont alors ajoutés et le milieu
20 réactionnel est équipé d'un ballon d'hydrogène (1 bar). Après 6 heures à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré sur un tampon de célite, puis le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner une huile incolore (m = 580 mg ; R = 97%).

- c) 3-(5-Éthyl-5-hydroxy-1-méthyl-heptyl)-phenol

25 580 mg (1,66 mmol) de 5-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phenyl]-hexanoate d'éthyle sont dissous dans 25 mL d'éther éthylique et le mélange est refroidi à 0°C. 1,9 mL d'une solution de bromure d'éthylmagnesium 3 M (5,8 mmol) sont alors additionnés goutte à goutte et le milieu est agité pendant 3 heures. Après traitement avec une solution saturée de chlorure d'ammonium et extraction avec de l'éther éthylique, la phase organique est séchée
30 puis concentrée sous pression réduite. Le milieu réactionnel est alors dissous dans 20 mL de THF, puis 2,5 mL (2,5 mmol) d'une solution de fluorure de tetrabutylammonium (1 M dans le THF) sont ajoutés en une portion et le milieu réactionnel est agité 1 heures à température

ambiante. Le milieu réactionnel est alors concentré sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile incolore est obtenue (m = 400 mg ; R = 96 %).

5 d) 4-[3-(5-éthyl-5-hydroxy-1-méthyl-heptyl)-phenoxy-méthyl]-phthalate de diméthyle

450 mg de 3-(5-éthyl-5-hydroxy-1-méthyl-heptyl)-phenol (1,8 mmol) et 620 mg (2,16 mmol) de 4-bromométhyl-phthalate de diméthyle sont dissous dans 20 mL de 2-butanone. Une quantité catalytique de 18-crown-6 est ajoutée, suivie de 300 mg (2,16 mmol) de carbonate de potassium. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 15 h, puis refroidi et
10 filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite puis le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile jaune est obtenue (m = 220 mg ; R = 27 %).

e) 7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)phényl]-3-éthyl-3-octanol

220 mg (0,48 mmol) de 4-[3-(5-éthyl-5-hydroxy-1-méthyl-heptyl)-phenoxy-méthyl]-
15 phthalate de diméthyle sont dissous dans 15 mL de THF anhydre. 42 mg (1,9 mmol) de borohydrure de lithium sont alors ajoutés, et le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 12 heures. Après refroidissement, traitement par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extraction avec de l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile
20 incolore est obtenue (m = 132 mg ; R = 75 %).

RMN ¹H (CDCl₃): 0,79 (t, 6H, J = 7,5 Hz), 1,13-1,57 (m, 13H), 1,72 (bs, 1H), 1,65 (m, 1H), 3,44 (bs, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,77-6,79 (m, 3H), 7,19 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,40 (s, 1H).

25 **EXEMPLE 65**

(4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol

a) 7-[3-(tert-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol

De manière analogue à l'exemple 63(d) par réaction de 700 mg (2 mmol) de
30 5-[3-(tert-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phényl]-hexa-2,4-dienoate d'éthyle (préparé à l'exemple 64(a)) avec 2,7 ml (8 mmol) d'une solution de bromure d'éthylmagnésium (3M), on obtient après purification sur colonne de silice (pentane-acétate d'éthyle 90-10) 121 mg (17%) de (Z)-

7-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phenyl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol et 146 mg (20%) de (E)- 7-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phenyl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol .

b) (4E,6E)-7-[3hydroxyphenyl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol

5 De manière analogue à l'exemple 59(h) à partir de 205 mg (0,57 mmol) de (E)- 7-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phenyl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol, on obtient 140 mg (100%) de produit attendu sous forme d'une huile.

c) 4-[3-((1E,3E)-5-éthyl-5-hydroxy-1-méthyl-hepta-1,3-dienyl)-phenoxy-méthyl]-phthalate de diméthyle

10 De manière analogue à l'exemple 64(d) par réaction de 140 mg (0,57 mmol) du produit précédent avec 196 mg (0,68 mmol) de 4-bromométhyl-phthalate de diméthyle, on obtient 154 mg (60%) de produit attendu sous forme d'une huile.

15 d) (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol

De manière analogue à l'exemple 53(e) par réaction de 150 mg (0,34 mmol) de 4-[3-((1E,3E)-5-éthyl-5-hydroxy-1-méthyl-hepta-1,3-dienyl)-phenoxy-méthyl]-phthalate de diméthyle avec 30 mg (1,35 mmol) de borohydrure de lithium, une huile incolore est obtenue (m = 56 mg ; R = 42 %).

20 RMN ¹H (CDCl₃): 0,89 (t, 6H, J = 7,5 Hz), 1,59 (q, 4H, J = 7,5 Hz), 2,15 (s, 3H), 3,57 (bs, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 5,76 (d, 1H, J = 14,9 Hz), 6,46 (d, 1H, J = 10,9 Hz), 6,62 (dd, 1H, J₁ = 14,9 Hz, J₂ = 10,9 Hz), 6,82 (dd, 1H, J₁ = 1,9 Hz, J₂ = 7,6 Hz), 7,05 (m, 2H), 7,22 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,30-7,38 (m, 3H).

25 **EXEMPLE 66**

(4E,6Z)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol

a) (4E,6Z)-7-[3hydroxyphenyl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol

30 De manière analogue à l'exemple 59(h) à partir de 202 mg (0,56 mmol) de (Z)- 7-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phenyl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol (obtenu à l'exemple 66(a), on recueille 138 mg (100%) de produit attendu sous forme d'une huile.

b) 4-[3-((1Z,3E)-5-éthyl-5-hydroxy-1-méthyl-hepta-1,3-dienyl)-phenoxy-méthyl]-phthalate de diméthyle

De manière analogue à l'exemple 64(d) par réaction de 138 mg (0,56 mmol) du produit précédent avec 196 mg (0,68 mmol) de 4-bromométhyl-phthalate de diméthyle, on obtient
5 152 mg (60%) de produit attendu sous forme d'une huile.

c) (4E,6Z)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol

De manière analogue à l'exemple 53(e) par réaction de 106 mg (0,23 mmol) de 4-[3-((1Z,3E)-5-éthyl-5-hydroxy-1-méthyl-hepta-1,3-dienyl)-phenoxy-méthyl]-phthalate de diméthyle avec 20 mg (0,94 mmol) de borohydrure de lithium, une huile incolore est obtenue
10 (m = 50 mg ; R = 55 %).

RMN ¹H (CDCl₃): 0,80 (t, 6H, J = 7,5 Hz), 1,49 (q, 4H, J = 7,5 Hz), 2,10 (s, 3H), 3,21 (bs, 1H), 4,73 (s, 4H), 5,10 (s, 2H), 5,61 (d, 1H, J = 14,9 Hz), 6,12 (d, 1H, J = 10,9 Hz), 6,24 (dd, 1H, J₁ = 14,9 Hz, J₂ = 10,9 Hz), 6,83-6,98 (m, 3H), 7,18-7,42 (m, 4H).

15

EXEMPLE 67

7-[4-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)phényl]-3-éthyl-3-octanol

De manière analogue à l'exemple 53(e) par réaction de 607 mg (1,33 mmol) de 4-[4-(5-éthyl-5-hydroxy-1-méthyl-heptyl)-phenoxy-méthyl]-phthalate de diméthyle (préparé de
20 manière analogue aux exemples 64(a-d)) avec 116 mg (5,32 mmol) de borohydrure de lithium, une huile incolore est obtenue (m = 421 mg ; R = 79 %).

RMN ¹H (CDCl₃): 0,73 (t, 6H, J = 7,5 Hz), 1,09-1,47 (m, 13H), 2,56 (m, 1H), 3,2 (bs, 1H), 4,62 (s, 4H), 4,94 (s, 2H), 6,80 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,01 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,24-7,30 (m, 3H).

25

EXEMPLE 68

(4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol

De manière analogue à l'exemple 53(e) par réaction de 122 mg (0,26 mmol) de 4-[3-((1E,3E)-5-éthyl-5-hydroxy-1-éthyl-hepta-1,3-dienyl)-phenoxy-méthyl]-phthalate de diméthyle (préparé de manière analogue aux exemples 65(a-c)) avec 17 mg (0,78 mmol) de borohydrure de lithium, une huile incolore est obtenue (m = 91 mg ; R = 85 %).

30

RMN ^1H (CDCl_3): 0,81 (t, 6H, $J = 7,6$ Hz), 0,96 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,52 (q, 4H, $J = 7,6$ Hz), 2,56 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz), 3,21 (bs, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 5,67 (d, 1H, $J = 15,1$ Hz), 6,25 (d, 1H, $J = 11$ Hz), 6,53 (dd, 1H, $J_1 = 15,1$ Hz, $J_2 = 11$ Hz), 6,75 (dd, 1H, $J_1 = 1,7$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz), 6,94-6,96 (m, 2H), 7,14 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,26-7,30 (m, 3H).

5

EXEMPLE 69

(4E,6Z)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol

De manière analogue à l'exemple 53(e) par réaction de 72 mg (0,15 mmol) de 4-[3-((1Z,3E)-5-éthyl-5-hydroxy-1-éthyl-hepta-1,3-dienyl)-phenoxy-méthyl]-phthalate de diméthyle (préparé de manière analogue aux exemples 66(a-b)) avec 10 mg (0,46 mmol) de borohydrure de lithium, une huile incolore est obtenue ($m = 62$ mg ; $R = 100\%$).

RMN ^1H (CDCl_3): 0,80 (t, 6H, $J = 7,6$ Hz), 0,99 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,48 (q, 4H, $J = 7,6$ Hz), 2,41 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz), 3,71 (bs, 2H), 4,64 (s, 4H), 5,06 (s, 2H), 5,63 (d, 1H, $J = 14,7$ Hz), 6,08 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 6,19 (dd, 1H, $J_1 = 14,7$ Hz, $J_2 = 10,8$ Hz), 6,78-6,88 (m, 3H), 7,23 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,29-7,37 (m, 3H).

15

EXEMPLE 70

(E)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-2-méthyl-hept-3-en-2-ol

a) 3-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phenyl]-butyrate d'éthyle.

20 3 g (12 mmol) de 3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-acétophenone dans 20 mL sont additionnés goutte à goutte à une solution à 0°C de 5 g (26,4 mmol) de diéthylphosphonoacétate d'éthyle et de 24 mmol de diisopropylamidure de lithium dans 100 mL de THF. Le milieu réactionnel est agité 15 heures à température ambiante, puis traité par une solution de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est alors dissous dans 100 mL d'acétate d'éthyle. Le mélange est dégazé par un flux d'argon, puis 300 mg de Pd/C 5% sont ajoutés. Le montage est alors équipé d'un ballon d'hydrogène (1 bar), et le milieu réactionnel est agité pendant 4 heures. Après filtration et concentration, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile incolore est obtenue ($m = 3,15$ g ; $R = 82\%$).

30

b) (E)-5-[3-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-phenyl]-hex-2-enoate de méthyle

3,15 g (9,8 mmol) d'éthyl 3-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phenyl]-butyrate sont dissous dans 150 mL d'éther éthylique anhydre. Le mélange est refroidi à 0°C, puis de l'hydruure double de lithium et d'aluminium (1,12 g, 29,4 mmol) est additionné en 4 portions égales. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 4 h, puis ramené à température ambiante. Après traitement par 1,12 mL d'eau, 1,12 mL d'une solution de NaOH 15% puis 3,4 mL d'eau, le milieu est agité 1 h, puis filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est alors dissous dans 50 mL de dichlorométhane.

Dans un ballon de 500 mL, 2,28 g de chlorure d'oxalyle (18 mmol) sont dissous dans 100 mL de dichlorométhane et le mélange est refroidi à -78°C. 2,6 mL (36 mmol) de DMSO dans 10 mL de dichlorométhane sont alors ajoutés, puis le mélange est agité pendant 15 minutes à -78°C. La solution de l'alcool obtenu précédemment est alors ajoutée lentement par l'intermédiaire d'une canule, puis le milieu réactionnel est encore agité pendant 30 minutes. 10 mL (72 mmol) de triéthylamine sont alors ajoutés et le milieu réactionnel est ramené à température ambiante. Après 1 heure d'agitation, le milieu est traité par une solution saturée de chlorure d'ammonium, et extrait avec de l'éther éthylique. La phase organique est rincée à l'eau, puis séchée et concentrée sous pression réduite. L'aldéhyde obtenu est immédiatement utilisé tel quel.

Le résidu est dissous dans 120 mL de THF anhydre, puis 6,4 g (19 mmol) de (triphenyl-phosphanylidene)-acétate de méthyle sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité pendant 12 heures à reflux, puis est traité avec une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Après purification par chromatographie sur colonne de silice, une huile jaune est obtenue ($m = 2,67$ g ; $R = 82$ %).

c) 3-((E)-5-Hydroxy-1,5-diméthyl-hex-3-enyl)-phenol

800 mg (2,4 mmol) de (E)-5-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phenyl]-hex-2-énoate de méthyle sont dissous dans 50 mL de THF anhydre. Le mélange est refroidi à 0°C, puis 4,5 mL (7,2 mmol) d'une solution 1,6 M de méthyllithium sont additionnés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à 0°C, puis est traité par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Après séchage et concentration sous pression réduite de la phase organique, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. L'alcool obtenu (600 mg, 1,8 mmol) est alors dissous dans 10 mL THF, et 2 mL (2 mmol) d'une solution de fluorure de tetrabutylammonium (1 M dans le THF) sont additionnés. Après

15 min, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite est le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Un huile jaune est obtenue (m = 358 mg ; R = 68 %).

d) (E)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-2-méthyl-hept-3-en-2-ol

5 De manière analogue à l'exemple 53(e), par réaction de 517 mg (1,2 mmol) de 4-[3-((E)-5-hydroxy-1,5-diméthyl-hex-3-enyl)-phénoxyméthyl]-phthalate de diméthyle (préparé par réaction du produit précédent avec le 4-bromométhyl-phthalate de diméthyle, de manière analogue à l'exemple 64(d)) avec 80 mg (3,6 mmol) de borohydrure de lithium, une huile incolore est obtenue (m = 430 mg ; R =, 97%).

10 RMN ¹H (CDCl₃): 1,18 (s, 6H), 1,22 (d, 3H, J = 3,7 Hz), 2,19-2,25 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 5,43-5,46 (m, 2H), 6,71-6,77 (m, 3H), 7,14 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,28-7,34 (m, 3H).

EXEMPLE 71

15 (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-oct-4-en-3-ol

De manière analogue à l'exemple 53(e), par traitement de 63 mg (0,14 mmol) de 4-[3-((E)-5-éthyl-5-hydroxy-1-méthyl-hept-3-enyl)-phénoxyméthyl]-phthalate de diméthyle (préparé de manière analogue à l'exemple 70) avec 10 mg (0,4 mmol) de borohydrure de lithium, une huile incolore est obtenue (m = 54 mg ; R =, 97%).

20 RMN ¹H (CDCl₃): 0,70 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 0,73 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,25 (d, 3H, J = 3,7 Hz), 1,42 (m, 4H), 2,29 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,74 (m, 1H), 3,8 (bs, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 5,23-5,47 (m, 2H), 6,74-6,78 (m, 3H), 7,17 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,30-7,38 (m, 3H).

25 **EXEMPLE 72**

(E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol

a) 5-(3-hydroxy-phenyl)-hex-4-enoate de méthyle

3,54 g de bromure de (3-carboxypropyl)-triphenylphosphonium (8,25 mmol) sont additionnés à une solution d'hydru de sodium (400 mg, 16,5 mmol) dans 15 mL de DMSO.

30 Après 20 min, 1 g (5,5 mmol) de 1-(3-Méthoxyméthoxy-phenyl)-éthanone dans 5 mL de DMSO sont additionnés par l'intermédiaire d'une canule, puis le milieu réactionnel est agité 15 heures à température ambiante. Après traitement par 50 mL d'eau et 50 mL de toluène, la

phase aqueuse est séparée puis acidifiée avec une solution 2M de HCl, et enfin extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est alors séchée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est alors dissous dans 50 mL l'éthanol, puis le mélange est porté à reflux après addition de 1 mL d'acide sulfurique. Après 2 heures d'agitation, le milieu réactionnel est versé dans un mélange eau/dichlorométhane, et les phases sont séparées. La phase organique est séchée et concentrée sous pression réduite, et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile incolore est obtenue (m = 260 mg ; R = 22%).

10 b) 3-éthyl-7-(3-hydroxy-phenyl)-oct-6-en-3-ol

De manière analogue à l'exemple 65(a), à partir de 443 mg (2 mmol) du produit précédent , on obtient 237 mg (48%) de (Z)- 3-éthyl-7-(3-hydroxy-phenyl)-oct-6-en-3-ol et 112 mg (23%) de (E)- 3-éthyl-7-(3-hydroxy-phenyl)-oct-6-en-3-ol.

15 c) 4-[3-((E)-5-éthyl-5-hydroxy-1-méthyl-hept-1-enyl)-phenoxy-méthyl]-phthalate de diméthyle

De manière analogue à l'exemple 64(d), par réaction de 112 mg (0,39 mmol) de (E)- 3-éthyl-7-(3-hydroxy-phenyl)-oct-6-en-3-ol avec 145 mg (0,51 mmol) de 4-bromométhyl-phthalate de diméthyle, on obtient 131 mg (74%) de produit attendu sous forme d'une huile.

20

d) (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol

De manière analogue à l'exemple 53(e), par réaction de 131 mg (0,29 mmol) de 4-[3-((E)-5-éthyl-5-hydroxy-1-méthyl-hept-1-enyl)-phenoxy-méthyl]-phthalate de diméthyle avec 25 mg (1,15 mmol) de borohydrure de lithium, une huile incolore est obtenue (m = 89 mg ; R = 78%).

25

RMN ¹H (CDCl₃): 0,88 (t, 6H, J = 7,5 Hz), 1,45-1,57 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 2,03-2,20 (m, 2H), 3,78 (bs, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 5,76 (t, 1H, 7,1 Hz), 6,79 (m, 1H), 6,95-6,98 (m, 2H), 7,15-7,36 (m, 4H).

30 **EXEMPLE 73**

(Z)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol

a) 4-[3-((Z)-5-éthyl-5-hydroxy-1-méthyl-hept-1-enyl)-phenoxy-méthyl]-phthalate de diméthyle

De manière analogue à l'exemple 64(d), par réaction de 234 mg (0,95 mmol) de (Z)-3-éthyl-7-(3-hydroxy-phenyl)-oct-6-en-3-ol avec 356 mg (1,24 mmol) de 4-bromométhyl-phthalate de diméthyle, on obtient 398 mg (92%) de produit attendu sous forme d'une huile.

5

b) (Z)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol

De manière analogue à l'exemple 53(e), par réaction de 431 mg (0,95 mmol) de 4-[3-((Z)-5-éthyl-5-hydroxy-1-méthyl-hept-1-enyl)-phenoxy-méthyl]-phthalate de diméthyle avec 83 mg (3,8 mmol) de borohydrure de lithium, une huile incolore est obtenue (m = 286 mg ; R = 76%).

10

RMN ¹H (CDCl₃): 0,74 (t, 6H, J = 7,5 Hz), 1,22-1,42 (m, 6H), 1,84-1,94 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 4 (bs, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 5,41 (t, 1H, 7,1 Hz), 6,75-6,84 (m, 3H), 7,17-7,35 (m, 4H).

15 **EXEMPLE 74**

(E)-8-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-2-méthyl-non-7-en-2-ol

De manière analogue à l'exemple 53(e), par réaction de 204 mg (0,46 mmol) de 4-[3-((E)-7-hydroxy-1,7-diméthyl-oct-1-enyl)-phenoxy-méthyl]-phthalate de diméthyle (préparé de manière analogue aux exemples 72(a-c)) avec 30 mg (1,4 mmol) de borohydrure de lithium, une huile incolore est obtenue (m = 146 mg ; R = 82%).

20

RMN ¹H (CDCl₃): 1,18 (s, 6H), 1,18-1,51 (m, 6H), 1,99 (s, 3H), 2,16-2,22 (m, 2H), 3,7 (bs, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 5,76 (t, 1H), 6,77-6,81 (m, 1H), 6,96-6,99 (m, 2H) 7,15-7,35 (m, 4H).

25 **EXEMPLE 75**

(Z)-8-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-2-méthyl-non-7-en-2-ol

De manière analogue à l'exemple 53(e), par réaction de 790 mg (1,8 mmol) de 4-[3-((Z)-7-hydroxy-1,7-diméthyl-oct-1-enyl)-phenoxy-méthyl]-phthalate de diméthyle (préparé de manière analogue à l'exemple 73(a)) avec 118 mg (5,4 mmol) de borohydrure de lithium, une huile incolore est obtenue (m = 621 mg ; R = 86%).

30

RMN ¹H (CDCl₃): 1,11 (s, 6H), 1,17-1,36 (m, 6H), 1,98 (s, 3H), 1,90-1,99 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 5,41 (t, 1H), 6,75-6,82 (m, 3H), 7,17-7,35 (m, 4H).

EXEMPLE 76*(E)-9-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-dec-8-en-3-ol*

5 De manière analogue à l'exemple 53(e) par réaction de 397 mg (0,85 mmol) de 4-[3-((E)-7-éthyl-7-hydroxy-1-méthyl-non-1-enyl)-phénoxyméthyl]-phthalate de diméthyle (préparé de manière analogue aux exemples 72(a-c)) avec 55 mg (2,5 mmol) de borohydrure de lithium, une huile incolore est obtenue (m = 323 mg ; R = 92%).

10 RMN ¹H (CDCl₃): 0,78 (t, 6H, J = 7,5 Hz), 1,20-1,42 (m, 10H), 1,99 (s, 3H), 1,91-1,99 (m, 2H), 4,38 (bs, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 5,42 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 6,76-6,82 (m, 3H), 7,17-7,35 (m, 4H).

EXEMPLE 77*(Z)-9-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-dec-8-en-3-ol*

15 De manière analogue à l'exemple 53(e) par réaction de 1,21 g (2,58 mmol) de 4-[3-((Z)-7-éthyl-7-hydroxy-1-méthyl-non-1-enyl)-phénoxyméthyl]-phthalate de diméthyle (préparé de manière analogue aux exemples 73(a)) avec 170 mg (7,76 mmol) de borohydrure de lithium, une huile incolore est obtenue (m = 865 mg ; R = 81%).

20 RMN ¹H (CDCl₃): 0,84 (t, 6H, J = 7,5 Hz), 1,30-1,48 (m, 10H), 1,99 (s, 3H), 2,16-2,23 (m, 2H), 4,1 (bs, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 5,76 (t, 1H, J = 6,2 Hz), 6,76-6,82 (m, 2H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,15-7,35 (m, 4H).

EXEMPLE 78*8-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)phényl]-2-méthyl-2-nonanol*

25

a) 3-(7-Hydroxy-1,7-diméthyl-octyl)-phénol

125 mg (0,32 mmol) de (Z)-8-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-2-méthyl-non-7-en-2-ol (obtenu à l'exemple 75) sont dissous dans 25 mL de méthanol. NaNO₂ (620 mg, 9 mmol) est alors ajouté à la solution, puis 50 mg de Pd/C 5%. Le montage est alors équipé d'un ballon d'hydrogène (1 bar) et le milieu réactionnel est agité pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est alors filtré, puis le filtrat est additionné à 50 mL d'eau puis extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est alors séchée et concentrée sous pression réduite. Le

30

résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle 20– heptane 80) puis acétate d'éthyle 50– heptane 50). Une huile incolore est obtenue (m = 50 mg ; R = 95 %).

b) 8-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)phényl]-2-méthyl-2-nonanol

5 De manière analogue à l'exemple 53(e), par réaction de 97 mg (0,21 mmol) de 4-[3-(7-hydroxy-1,7-diméthyl-octyl)-phénoxyméthyl]-phthalate de diméthyle (préparé à partir du produit précédent de manière analogue à l'exemple 64(d)) avec 14 mg (0,63 mmol) de borohydrure de lithium, une huile incolore est obtenue (m = 83 mg ; R = 99 %).

10 RMN ¹H (CDCl₃): 1,09 (s, 6H), 1,10-1,18 (m, 9H), 1,26-1,31 (m, 2H), 1,40-1,48 (m, 2H), 2,51-2,58 (m, 1H), 3,0 (bs, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 6,68-6,73 (m, 3H), 7,08-7,32 (m, 4H).

EXEMPLE 79

9-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-3-éthyl-decan-3-ol

15 De manière analogue à l'exemple 78 à partir de (Z)-9-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-3-éthyl-dec-8-en-3-ol (préparé à l'exemple 77), on obtient le 9-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-3-éthyl-decan-3-ol sous forme d'une huile.

20 RMN ¹H (CDCl₃): 0,74 (t, 6H, J = 7,6 Hz), 1,12-1,38 (m, 15H), 1,44-1,47 (m, 2H), 2,50-2,60 (m, 1H), 4,70 (bs, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 6,66-6,72 (m, 3H), 7,07-7,29 (m, 4H).

EXEMPLE 80

(E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-3-éthyl-oct-6-en-4-yn-3-ol

25 a) 1-Méthoxyméthoxy-3-((E)-1-méthyl-but-1-en-3-ynyl)-benzène

2,47 g (9,9 mmol) de (3-triméthylsilanyl-prop-2-ynyl)-phosphonate de diéthyle sont dissous dans 20 mL de THF anhydre, puis la solution est refroidie à -78°C. Une solution de 1,94 g (10,6 mmol) de bis-triméthylsilylamidure de lithium dans 10 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Après 30 minutes d'agitation à -78°C, 1,2 g (6,6 mmol) de 3-méthoxyméthoxyacétophenone dans 10 mL de THF sont additionnés goutte à goutte par l'intermédiaire d'une canule. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes à -78°C, puis est ramené à température ambiante et agité 24 heures. Le milieu réactionnel est alors traité

avec de l'eau, puis extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée puis concentrée sous pression réduite, puis le résidu est filtré sur un tampon de silice. Le résidu obtenu est alors dissous dans 25 mL de THF et 8 mL (8 mmol) d'une solution de fluorure de tetrabutylammonium (1 M dans le THF) sont ajoutés. Après 15 minutes à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré et le résidu purifié par chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle 5 – Heptane 95). Une huile jaune est obtenue (m = 1,11 g ; R = 83 %).

b) (E)-5-(3-Méthoxyméthoxy-phenyl)-hex-4-en-2-ynoate d'éthyle.

764 mg (3,78 mmol) de 1-méthoxyméthoxy-3-((E)-1-méthyl-but-1-en-3-ynyl)-benzene sont dissous dans 20 mL de THF anhydre, et la solution est refroidie à -78°C . 1,8 mL (4,5 mmol) d'une solution 2,5 M de butyllithium sont alors ajoutés goutte à goutte, et le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes à cette température. 0,43 mL (4,5 mmol) de chloroformate d'éthyle sont alors additionnés goutte à goutte, puis le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et agité pendant 2 heures. Après traitement par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extraction avec de l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée puis concentrée sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle 10 – heptane 90) une huile jaune est obtenue (m = 836 mg ; R = 81 %).

c) (E)-5-(3-hydroxy-phenyl)-hex-4-en-2-ynoate d'éthyle

800 mg (2,9 mmol) de (E)-5-(3-méthoxyméthoxy-phenyl)-hex-4-en-2-ynoate d'éthyle sont dissous dans 50 mL d'éthanol, puis 1 mL d'acide sulfurique est ajouté à la solution. Le milieu réactionnel est agité 14 h, traité avec de l'eau et extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée, concentrée sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie (acétate d'éthyle 10 – heptane 90) puis (acétate d'éthyle 20 – heptane 80). Une huile jaune est obtenue (m = 676 mg ; R = 100%).

d) (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-oct-6-en-4-yn-3-ol

De manière analogue à l'exemple 53(e), par réaction de 390 mg (0,87 mmol) de 4-[3-((E)-5-éthyl-5-hydroxy-1-méthyl-hept-1-en-3-ynyl)-phenoxy-méthyl]-phthalate de diméthyle

(préparé à partir du produit précédent de manière analogue à l'exemple 64(d)) avec 56 mg (2,6 mmol) de borohydrure de lithium, une huile incolore est obtenue (m = 248 mg ; R = 72 %).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,09 (t, 6H, J = 7,6 Hz), 1,70-1,79 (m, 4H), 2,27 (d, 3H, J = 1 Hz), 3,14 (bs, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 5,89 (d, 1H, J = 1 Hz), 6,86-6,91 (m, 1H),
5 7,01-7,05 (m, 2H), 7,21-7,41 (m, 4H).

EXEMPLE 81

(3E,5E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-2,7-diméthyl-octa-3,5-dien-2-ol

- 10 a) 2-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phenyl]-2-méthyl-propionate de méthyle

2 g (7,1 mmol) de [3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phenyl]-acétate de méthyle sont ajoutés à une solution de diisopropylamidure de lithium (20,6 mmol) dans 100 mL de THF à 0°C, puis le milieu est agité pendant 30 minutes. 2,2 mL (35,5 mmol) d'iodure de méthyle sont alors additionnés goutte à goutte et le milieu réactionnel est ramené à température
15 ambiante et agité pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est traité avec une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extrait avec de l'éther éthylique. Le résidu obtenu est soumis aux mêmes conditions décrites ci-dessus. Après 12 h, le milieu réactionnel est traité avec une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extrait avec de l'éther éthylique. La phase organique est séchée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est alors purifié
20 par chromatographie sur colonne de silice, pour obtenir une huile incolore (m = 1,526 g ; R = 70 %).

- b) 2-[3-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-phenyl]-2-méthyl-propionaldehyde

1,53 g (4,9 mmol) de 2-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phenyl]-2-méthyl-
25 propionate de méthyle sont dissous dans 100 mL d'éther éthylique anhydre. Le mélange est refroidi à 0°C, puis de l'hydruce double de lithium et d'aluminium (760 mg, 20 mmol) est additionné en 2 portions égales. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 4 h, puis ramené à température ambiante. Après traitement par 0,76 mL d'eau, 0,76 mL d'une solution de NaOH 15% puis 2,3 mL d'eau, le milieu est agité 1 h, puis filtré. Le filtrat est concentré
30 sous pression réduite. Le résidu obtenu est alors dissous dans 20 mL de dichlorométhane.

Dans un ballon de 100 mL, 0,95 g de chlorure d'oxalyle (7,5 mmol) sont dissous dans 20 mL de dichlorométhane et le mélange est refroidi à -78°C. 1,06 mL (15 mmol) de DMSO

dans 5 mL de dichlorométhane sont alors ajoutés, puis le mélange est agité pendant 15 minutes à -78°C . La solution de l'alcool obtenu précédemment est alors ajoutée lentement par l'intermédiaire d'une canule, puis le milieu réactionnel est encore agité pendant 30 minutes. 4,2 mL (30 mmol) de triéthylamine sont alors ajoutés et le milieu réactionnel est ramené à température ambiante. Après 1 heure d'agitation, le milieu est traité par une solution saturée de chlorure d'ammonium, et extrait avec de l'éther éthylique. La phase organique est rincée à l'eau, puis séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle 5 – heptane 95). Une huile incolore est obtenue ($m = 1,08\text{ g}$; $R = 75\%$).

10

c) (2E,4E)-6-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phenyl]-6-méthyl-hepta-2,4-dienoate d'éthyle
1,7 mL (7,5 mmol) de 4-diéthylphosphonocrotonate d'éthyle sont dissous dans 50 mL de THF, puis le mélange est refroidi à 0°C . 3,4 mL (6,8 mmol) d'une solution 2M de diisopropylamidure de lithium sont additionnés goutte à goutte, et le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes. Alors 1 g (3,4 mmol) de 2-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phenyl]-2-méthyl-propionaldehyde dans 10 mL de THF est additionné lentement par l'intermédiaire d'une canule. Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante, puis agité pendant 4 heures. Après traitement par une solution saturée de chlorure d'ammonium, la phase organique est séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est filtré sur un tampon de silice. Une huile jaune est obtenue ($m = 1,26\text{ g}$; $R = 99\%$).

20

c) (2E,4E)-6-[3-hydroxyphenyl]-6-méthyl-hepta-2,4-dienoate d'éthyle

De manière analogue à l'exemple 59(h) à partir de 568 mg (1,5 mmol) du produit précédent, on obtient 284 mg (75%) de produit attendu sous forme d'une huile.

25

d) (3E,5E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-2,7-diméthyl-octa-3,5-dien-2-ol

De manière analogue à l'exemple 53(e) par réaction de 360 mg (0,8 mmol) de 4-[3-((2E,4E)-6-hydroxy-1,1,6-triméthyl-hepta-2,4-dienyl)-phenoxy-méthyl]-phthalate de diméthyle (préparé à partir du produit précédent de manière analogue à l'exemple 64(d)) avec 70 mg (3,2 mmol) de borohydrure de lithium, une huile incolore est obtenue ($m = 220\text{ mg}$; $R = 70\%$).

30

RMN ¹H (CDCl₃): 1,33 (s, 6H), 1,40 (s, 6H), 2,27 (bs, 2H), 4,35 (bs, 1H), 4,71 (s, 4H), 5,04 (s, 2H), 5,75-5,87 (m, 2H), 6,02 (dd, 1H, *J*₁ = 15,3 Hz, *J*₂ = 10 Hz), 6,22 (dd, 1H, *J*₁ = 15,3 Hz, *J*₂ = 10 Hz), 6,78 (dd, 1H, *J*₁ = 1,6 Hz, *J*₂ = 8,2 Hz), 6,92-6,95 (m, 2H), 7,21 (t, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,37 (s, 2H), 7,44 (s, 1H).

5

EXEMPLE 82

(4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxy)méthyl]-phényl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol

- 10 a) (4E,6E)-7-{3-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phenoxy)méthyl]-phényl}-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol

5-{3-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phenoxy)méthyl]-phényl}-hexa-2,4-dienoate d'éthyle (préparé à l'exemple 6(i)) (800 mg, 1,3 mmol) est dissous dans 10 mL de THF, et refroidi à 0°C. 9 mL (13 mmol) d'une solution 1,5 M d'éthyl lithium sont additionnés
 15 lentement, puis l'agitation est poursuivie pendant 3 heures. Après traitement par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extraction avec de l'éther éthylique, les phases organiques sont rassemblées, séchées puis concentrées sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane), le produit attendu est obtenu sous la forme d'une huile incolore (m = 410 mg, R = 50 %).

20

- b) (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxy)méthyl]-phényl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol

De manière analogue à l'exemple 57(c), par réaction de 520 mg (0,83 mmol) de (4E,6E)-7-{3-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phenoxy)méthyl]-phényl}-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol avec 2,5 mL d'une solution de fluorure de tetrabutylammonium (1 N
 25 dans le THF), une huile incolore est obtenue (m = 164 mg ; R = 50 %).

RMN ¹H (CDCl₃): 0,90 (t, 6H, *J* = 7,4 Hz), 1,57 (q, 4H, *J* = 7,4 Hz), 2,19 (s, 3H), 2,6 (bs, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 5,79 (d, 1H, *J* = 14,9 Hz), 6,49 (d, 1H, *J* = 10,9 Hz), 6,65 (dd, 1H, *J*₁ = 14,9 Hz, *J*₂ = 10,9 Hz), 6,90 (dd, 1H, *J*₁ = 2,6 Hz, *J*₂ = 8,2 Hz), 7,03 (m, 1H), 7,25-7,50 (m, 5H).

30

EXEMPLE 83

(3E,5E)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxy)méthyl]-phenyl]-2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol

a) (3E,5E)-6-{3-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phenoxy)méthyl]-phenyl}-
2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol

5 5-{3-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phenoxy)méthyl]-phenyl}-hexa-2,4-dienoate d'éthyle (préparé à l'exemple 6(i)) (417 mg, 0,7 mmol) est dissous dans 6 mL de THF, et refroidi à 0°C. 2 mL (2,8 mmol) d'une solution 1,4 M de méthyl lithium sont additionnés lentement, puis l'agitation est poursuivie pendant 3 heures. Après traitement par
10 une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extraction avec de l'éther éthylique, les phases organiques sont rassemblées, séchées puis concentrées sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane), le produit attendu est obtenu sous la forme d'une huile incolore (m = 120 mg, R = 30 %).

15 b) (3E,5E)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxy)méthyl]-phenyl]-2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol

De manière analogue à l'exemple 57(c), par réaction de 120 mg (0,2 mmol) de
(3E,5E)-6-{3-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phenoxy)méthyl]-phenyl}-2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol avec 0,6 mL d'une solution de fluorure de tetrabutylammonium
20 (1N dans le THF), une huile incolore est obtenue (m = 30 mg ; R = 41%).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,39 (s, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,9 (bs, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 5,96 (d, 1H, J = 15 Hz), 6,44 (d, 1H, J = 10,9 Hz), 6,64 (dd, 1H, J₁ = 15 Hz, J₂ = 10,9 Hz), 6,89 (dd, 1H, J₁ = 2,7 Hz, J₂ = 8,2 Hz), 7,02 (m, 1H), 7,24-7,49 (m, 5H).

25 **EXEMPLE 84**

(Z)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol

a) (Z)-5-(3-hydroxyphenyl)-hex-4-énoate d'éthyle

5,3 g (12,4 mmol) de bromure de (3-carboxypropyl)-triphenylphosphonium sont séchés sous vide pendant 1 h par chauffage à 130°C, puis ramenés à température ambiante et dissous dans
30 100 mL de THF anhydre. 2,75 g (25 mmol) de *tert*-butylate de potassium dans 50 mL de THF sont alors ajoutés lentement, puis le mélange rouge-orangé est agité pendant 15 minutes. Une

solution de 1,2 g (6,2 mmol) de 1-(3-methoxymethoxy-phenyl)-1-propanone dans 50 mL de THF est alors ajoutée goutte à goutte, et le milieu réactionnel est agité pendant 15 heures. Après traitement par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extraction avec de l'acétate d'éthyle, puis séchage et évaporation des solvants de la phase organique, le résidu est
5 alors dissous dans 50 mL d'éthanol, puis 1 mL d'acide sulfurique sont ajoutés. Le milieu réactionnel est porté à reflux, et agité pendant 2 heures. Après traitement par de l'eau, le milieu est extrait avec de l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont réunies, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane 95 - acétate d'éthyle 5) pour obtenir une huile jaune (m = 670 mg ; R =
10 43%).

b) (Z)-5-{3-[3,4-Bis-(1-phenyl-methanoyloxymethyl)]-phenyl}-hept-4-enoate d'éthyle

670 mg (2.7 mmol) de (Z)-5-(3-hydroxyphenyl)-hex-4-enoate d'éthyle, 1,42 g (3,2 mmol) de bromure de (3,4-bis-benzoyloxymethyl)-benzyle et 450 mg (3,2 mmol) de carbonate
15 de potassium sont dissous dans 20 mL de 2-butanone. Le mélange est porté à reflux (80°C) puis agité pendant 4 h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (m = 1,18 g ; R = 73 %).

20 c) (Z)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol

800 mg (1,32 mmol) de (Z)-5-{3-[3,4-bis-(1-phenyl-methanoyloxymethyl)]-phenyl}-hept-4-enoate d'éthyle sont dissous dans 30 mL de THF anhydre, puis le mélange est refroidi à 0°C. 4,4 mL (13 mmol) d'une solution de bromure d'ethylmagnesium 3M sont alors ajoutés, puis le
milieu réactionnel est ramené à température ambiante et agité pendant 1 h. Après traitement
25 par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extraction avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont réunies, séchées et concentrées sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur colonne de silice, une huile incolore est obtenue (m = 309 mg ; R = 57 %).

RMN ¹H (CDCl₃): 0,74 (t, 6H, J = 7,5 Hz), 0,95 (t, 3H, 7,4 Hz), 1,25-1,40 (m, 6H), 1,78-1,90
30 (m, 2H), 2,29 (q, 2H, J = 7,4 Hz), 3,5 (bs, 2H), 4,68 (s, 4H), 5,07 (s, 2H), 5,38 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 6,70-6,85 (m, 2H), 7,18-7,39 (m, 5H).

EXEMPLE 85*(Z)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-2-méthyl-oct-5-en-2-ol*

De manière analogue à l'exemple 84(c), par réaction de 380 mg (0,63 mmol) de (Z)-
5 5-{3-[3,4-bis-(1-phenyl-methanoyloxymethyl)]-phenyl}-hept-4-enoate d'éthyle (préparé de
manière analogue aux exemples 84(a-b)) avec 2,1 mL (6,3 mmol) d'une solution de bromure
de méthylmagnesium 3,0 M, une huile incolore est obtenue (m = 178 mg ; R = 74%).
RMN ¹H (CDCl₃): 0,87 (t, 3H, 7,4 Hz), 0,98 (s, 6H), 1,32-1,39 (m, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H),
2,17-2,24 (m, 2H), 3,7 (bs, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 5,28 (t, 1H), 6,63-
10 6,78 (m, 2H), 7,11-7,30 (m, 5H).

EXEMPLE 86*(Z)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-dec-6-en-3-ol*

De manière analogue à l'exemple 84(c), par réaction de 1 g (1,6 mmol) de (Z)-5-[3-
15 (3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-oct-4-enoate d'éthyle (préparé de manière
analogue aux exemples 84(a-b)) avec 5,4 mL (16 mmol) d'une solution de bromure
d'éthylmagnesium 3,0 M, une huile incolore est obtenue (m = 480 mg ; R = 70 %).
RMN ¹H (CDCl₃): 0,70 (t, 6H, J = 7,5 Hz), 0,81-0,91 (m, 5H), 1,25-1,37 (m, 6H), 1,45-1,54
(m, 2H), 1,70-1,90 (m, 2H), 2,40-2,45 (m, 2H), 3,5 (bs, 1H), 3,69 (bs, 1H), 4,66 (s, 4H), 5,06
20 (s, 2H), 5,39 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 6,70-6,85 (m, 2H), 7,18-7,39 (m, 5H).

EXEMPLE 87*(Z)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-2-méthyl-non-5-en-2-ol*

De manière analogue à l'exemple 84(c), par réaction de 1 g (1,6 mmol) de (Z)-5-[3-
25 (3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-oct-4-enoate d'éthyle (préparé de manière
analogue aux exemples 84(a-b)) avec 5,4 mL (16 mmol) d'une solution de bromure de
méthylmagnesium 3,0 M. Une huile incolore est obtenue (m = 516 mg ; R = 81 %).
RMN ¹H (CDCl₃): 0,84 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,06 (s, 6H), 1,28-1,47 (m, 4H), 1,84-1,90 (m,
2H), 2,26 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,5 (bs, 2H), 4,69 (s, 4H), 5,08 (s, 2H), 5,38 (t, 1H), 6,70-6,85
30 (m, 2H), 7,18-7,40 (m, 5H).

EXEMPLE 88*(Z)-8-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-non-7-en-3-ol*

a) 6-(3-hydroxyphenyl)-hept-5-énoate d'éthyle

5 21,6 g (48,7 mmol) de bromure de (4-carboxybutyl)-triphenylphosphonium sont séchés sous vide pendant 1 h par chauffage à 130°C, puis ramenés à température ambiante et dissous dans 300 mL de THF anhydre. 10,9 g (97 mmol) de *tert*-butylate de potassium dans 100 mL de THF sont alors ajoutés lentement, puis le mélange rouge-orangé est agité pendant 15 minutes. Une solution de 6,3 g (32,5 mmol) de 1-(3-méthoxyméthoxy-phenyl)-1-éthanone dans 50 mL
10 de THF est alors ajoutée goutte à goutte, et le milieu réactionnel est agité pendant 15 heures. Après traitement par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extraction avec de l'acétate d'éthyle, puis séchage et évaporation des solvants de la phase organique, le résidu est alors dissous dans 50 mL d'éthanol, puis 1 mL d'acide sulfurique sont ajoutés. Le milieu réactionnel est porté à reflux, et agité pendant 2 heures. Après traitement par de l'eau, le
15 milieu est extrait avec de l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont réunies, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane 80 - acétate d'éthyle 20) pour obtenir 1 g (12%) de (Z)- 6-(3-hydroxyphenyl)-hept-5-énoate d'éthyle et 1,3 g (16%) de (E)- 6-(3-hydroxyphenyl)-hept-5-énoate d'éthyle .

20

b) (Z)-6-{3-[3,4-Bis-(1-phenyl-methanoyloxyméthyl)]-phenyl}-hept-5-énoate d'éthyle

1 g (4 mmol) de (Z)- 6-(3-hydroxyphenyl)-hept-5-énoate d'éthyle dissous dans 20 ml de DMF et on ajoute 180 mg de NaH (60% dans l'huile). Le milieu réactionnel est agité jusqu'à cessation du dégagement gazeux puis une solution de 1,9 g (4,4 mmol) de bromure de
25 (3,4-bis-benzoyloxyméthyl)-benzyle dans 100 ml de DMF est ajoutée. Le mélange est agité pendant 14 h, extrait entre eau et acétate d'éthyle, décanté. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (heptane 80 - acétate d'éthyle 20) (m = 2,2 g ; R = 90 %).

30 c) (Z)-8-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-non-7-en-3-ol

De manière analogue à l'exemple 84 (c), par réaction de 2,2 g (3,6 mmol) de (Z)-6-{3-[3,4-Bis-(1-phenyl-methanoyloxyméthyl)]-phenyl}-hept-5-énoate d'éthyle avec 9,7 mL (29

mmol) d'une solution de bromure d'éthylmagnesium 3M, une huile incolore est obtenue (m = 1,1 g ; R = 74 %).

RMN ¹H (CDCl₃): 0,82 (t, 6H, J = 7,5 Hz), 1,23-1,28 (m, 4H), 1,41 (q, 4H, J = 7,5 Hz), 1,87-1,90 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 3,1 (bs, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,42 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 6,76-6,88 (m, 3H), 7,22-7,43 (m, 4H).

EXEMPLE 89

(E)-8-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzoyloxy)-phenyl]-3-éthyl-non-7-en-3-ol

10 a) 4-Hydroxymethyl-phthalate de diméthyle

1,2,4-benzenetricarboxylic anhydride (50g, 260 mmol) est dissous dans 800 mL de dioxanne anhydre, à température ambiante. BH₃.THF (260 mmol, 1 éq.) est alors ajouté goutte à goutte par l'intermédiaire d'une ampoule de coulée, sur une période de 1h30 environ. L'agitation est maintenue pendant 12h, puis le milieu réactionnel est versé dans un mélange
15 contenant 600 mL d'une solution saturée de NH₄Cl et 2 L de dichlorométhane. Après séparation, la phase organique est séchée, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est ensuite dissous dans 1L de méthanol, et chauffé à reflux après ajout de 5 mL d'acide sulfurique. Après 18 h de reflux, le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante, et directement versé dans un mélange eau/éther éthylique (1 L / 2 L). Après
20 séparation, la phase aqueuse est de nouveau extraite par deux fractions d'éther éthylique (700 mL environ) puis les phases organiques sont réunies et séchées puis concentrées sous pression réduite. Un mélange triester-diester/alcool est obtenu avec un rendement de 80%, contenant 65 % du produit désiré.

25 b) 4-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phthalate de diméthyle

Le mélange obtenu précédemment, contenant environ 135 mmol de produit désiré, est dissous dans 400 mL de DMF anhydre. Le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane (22,5 g, 150 mmol) est alors ajouté en une seule portion. Puis on ajoute en trois portions (légère exothermie) un total de 13,5 g (195 mmol) d'imidazole. Le milieu réactionnel est agité 36
30 heures, puis concentré sous pression réduite. Le résidu est alors dissous dans 500 mL d'éther éthylique, puis filtré pour éliminer le chlorhydrate d'imidazole formé. Le sel est rincé avec 2 fractions de 150 mL d'éther éthylique, puis les phases organiques sont séchées et concentrées

sous pression réduite. Le résidu est alors purifié par chromatographie: le premier produit collecté (éluant AcOEt 10 – heptane 90) est le 4-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phthalate de diméthyle désiré. Rendement 87%, rendement global depuis l'acide de départ: 45%.

5

c) [5-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2-hydroxyméthyl-phenyl]-methanol

Le diester obtenu précédemment (75 g, 220 mmol) est dissous dans 1 L d'éther éthylique, et refroidi à 0°C sous pression positive d'azote. 4 fractions de 5 g de LiAlH₄ (527 mmol) sont ajoutées précautionneusement, puis le mélange est chauffé à 50°C. Après 1h30 d'agitation, le milieu réactionnel est de nouveau refroidi à 0°C, puis traité successivement avec 20 mL d'eau, 20 mL de NaOH 15%, puis 60 mL d'eau. Le milieu réactionnel est agité 30 minutes jusqu'à ce qu'on observe la disparition complète des sels d'aluminium gris et leur précipitation en flocons blancs. Le milieu est alors filtré et après rinçage des sels par trois fractions d'acétate d'éthyle (200 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées et concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu représente un rendement de 97%

15

d) benzoate de 2-benzoyloxyméthyl-4-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-benzyle

Le diol brut obtenu ci-dessus (60 g, 212 mmol) est dissous dans 600 mL de THF anhydre et refroidi à 0°C. 74 mL (530 mmol) de triéthylamine sont alors ajoutés, suivis de 52 mL (448 mmol) de chlorure de benzoyle. DMAP (500 mg) est ensuite ajouté en une seule portion et le mélange est agité 30 minutes à 0°C puis 12 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors filtré pour éliminer les sels de triéthylammonium précipités, les sels sont rincés avec deux fractions de 200 mL d'acétate d'éthyle, puis le mélange des phases organique est concentré sous pression réduite, repris dans le dichlorométhane, rincé par une solution saturée de NH₄CL et enfin par une fraction d'eau. Après séchage, la phase organique est concentrée sous pression réduite, donnant un résidu jaune foncé, utilisé tel quel pour l'étape suivante.

25

e) benzoate de 2-benzoyloxyméthyl-4-hydroxyméthyl-benzyl

30

Le résidu obtenu précédemment est dissous dans 600 mL d'acétate d'éthyle et 220 mL d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium (1M dans le THF) sont ajoutés en une seule fraction. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est

versé dans une ampoule à décanter contenant 1 L de NH_4Cl saturé. Après séparation, la phase aqueuse est de nouveau extraite avec 500 mL d'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont rassemblées, séchées et évaporées. Le produit est alors purifié par chromatographie (Acétate d'éthyle 30 / Heptane 70). Un solide blanc est obtenu (pf : 91-93°C).

5

f) bromure de (3,4-bis-benzoyloxymethy)-benzyle

L'alcool précédent (65 g, 172 mmol) est dissous dans 350 mL de dichlorométhane et CBr_4 (67.7g, 202 mmol) est ajouté. Le milieu est refroidi à 0°C, puis une solution de triphénylphosphine (53 g, 202 mmol) dans 250 mL de dichlorométhane est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est alors réchauffé à température ambiante, puis agité 2 heures. Le milieu est alors traité par 500 mL d'eau, puis extrait par le dichlorométhane. Après séchage et concentration des phases organiques, le produit est purifié par chromatographie (éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$), pour obtenir un solide blanc (pf: 83°C) avec un rendement de 93%.

15 g) (E)-6-{3-[3,4-Bis-(1-phenyl-methanoyloxymethyl)]-phenyl}-hept-5-enoate d'éthyle

500 mg (2 mmol) de (E)- 6-(3-hydroxyphenyl)-hept-5-enoate d'éthyle (obtenu à l'exemple 88(a)) dissous dans 20 ml de DMF et on ajoute 90 mg de NaH (60% dans l'huile). Le milieu réactionnel est agité jusqu'à cessation du dégagement gazeux puis une solution de 950 mg (2,2 mmol) de bromure de (3,4-bis-benzoyloxymethy)-benzyle (obtenu précédemment) dans 50 ml de DMF est ajoutée. Le mélange est agité pendant 14 h, extrait entre eau et acétate d'éthyle, décanté. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (heptane 80 – acétate d'éthyle 20) (m = 1,1 g ; R = 90 %).

25 h) (E)-8-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-non-7-en-3-ol

De manière analogue à l'exemple 84 (c), par réaction de 1,1 g (1,8 mmol) de (E)-6-{3-[3,4-Bis-(1-phenyl-methanoyloxymethyl)]-phenyl}-hept-5-enoate d'éthyle avec 4,8 mL (14,5 mmol) d'une solution de bromure d'éthylmagnesium 3M, une huile incolore est obtenue (m = 470 mg ; R = 64 %).

30 RMN ^1H (CDCl_3): 0,86 (t, 6H, J = 7,5 Hz), 1,38-1,57 (m, 8H), 2,00 (s, 3H), 2,16-2,22 (m, 2H), 2,8 (bs, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 5,76 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,81-6,85 (m, 1H), 6,97-7,00 (m, 2H), 7,22 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,39 (s, 2H), 7,45 (s, 1H).

EXEMPLE 908-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-nonan-3-ol

a) 6-(3-hydroxyphenyl)-heptanoate d'éthyle

5 De manière analogue à l'exemple 64(b) à partir de 6-(3-hydroxyphenyl)-hept-5-énoate d'éthyle, on obtient le 6-(3-hydroxyphenyl)-heptanoate d'éthyle sous forme d'une huile.

b) 6-{3-[3,4-Bis-(1-phenyl-methanoyloxymethyl)]-phenyl}-heptanoate d'éthyle

10 De manière analogue à l'exemple 89(a) par réaction de 6-(3-hydroxyphenyl)-heptanoate d'éthyle avec le bromure de (3,4-bis-benzoyloxymethyl)-benzyle, on obtient le 6-{3-[3,4-Bis-(1-phenyl-methanoyloxymethyl)]-phenyl}-heptanoate d'éthyle sous forme d'une huile.

b) 8-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-nonan-3-ol

15 Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 84(c) par addition de 4,5 mL d'une solution 3,0 M de bromure d'éthylmagnésium sur 1 g (1,6 mmol) de 6-{3-[3,4-Bis-(1-phenyl-methanoyl oxymethyl)]-phenyl}-heptanoate d'éthyle. Une huile incolore est obtenue (m = 490 mg ; R = 66 %).

20 RMN ¹H (CDCl₃): 0,82 (t, 6H, J = 7,5 Hz), 1,14-1,33 (m, 9H), 1,42 (q, 4H, J = 7,5 Hz), 1,46-1,62 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 3,08 (bs, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,77-6,80 (m, 3H), 7,20 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,37 (s, 2H), 7,42 (s, 1H).

EXEMPLE 91

25 (4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-2-méthoxy-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol

a) 5-méthoxyméthoxy-2-méthoxybenzaldéhyde

30 A 9,6 g (63 mmol) de 5-hydroxy-2-méthoxybenzaldéhyde dans 150 ml de DMF, on ajoute 3 g (7,6 mmol) de NaH (60% dans l'huile) et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite 5,3 ml (70 mmol) de chlorure de méthoxyméthyle et agite à température ambiante deux heures. Après traitement usuel et chromatographie sur silice, 12,3 g du produit attendu sont obtenus (100%).

b) 3-(5-méthoxyméthoxy-2-méthoxyphényl)-3-propanol

12,3 g (63 mmol) du produit précédent dans le THF sont mis en réaction avec 31 ml d'une solution 3M de bromure d'éthylmagnésium (93 mmol). Après une heure d'agitation et traitement usuel, le résidu est purifié par chromatographie sur silice (acétate d'éthyle 20 /
5 heptane 80). On obtient 13,2 g (92%) de 3-(5-méthoxyméthoxy-2-méthoxyphényl)-3-propanol

c) 3-(5-méthoxyméthoxy-2-méthoxyphényl)-3-propanone

4,04 mL (43,3 mmol) de chlorure d'oxalyle sont dissous dans 150 mL de dichlorométhane puis le mélange est refroidi à -78°C . Une solution de 6,58 mL (92,7 mmol)
10 de DMSO dans 20 mL de dichlorométhane est alors additionnée lentement. Lorsque l'évolution de gaz est achevée (après environ 15 minutes), une solution de 5,3g (23,1 mmol) de 3-(5-méthoxyméthoxy-2-méthoxyphényl)-3-propanol et de 3,3 mL de triéthylamine (23 mmol) dans 50 mL de dichlorométhane est additionnée goutte à goutte. Après 20 minutes,
15 22,5 mL (162 mmol) de triéthylamine sont ajoutés puis le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et agité pendant 1 heure. Le milieu est alors traité avec une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extrait avec de l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (acétate d'éthyle 20 / heptane 80), on recueille 5,2 g (100%) de cétone attendue.

20

d) 5-(5-hydroxy-2-méthoxyphényl)hepta-2,4-dienoate d'éthyle

De manière analogue à l'exemple 63 (c), par réaction de 3,9 g (17 mmol) de 3-(5-méthoxyméthoxy-2-méthoxyphényl)-3-propanone avec 8,7 g (34,8 mmol) de 4-diéthylphosphonocrotonate d'éthyle, on obtient le 5-(5-méthoxyméthoxy-2-méthoxyphényl)hepta-2,4-dienoate d'éthyle que l'on transforme en 5-(5-hydroxy-2-méthoxyphényl)hepta-2,4-dienoate d'éthyle avec de l'acide sulfurique concentré dans l'éthanol
25 800 mg (17%).

e) (4E,6E)-7-(5-hydroxy-2-méthoxyphényl)-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol

30 De manière analogue à l'exemple 82(a), à partir de 520 mg (1,9 mmol) de 5-(5-hydroxy-2-méthoxyphényl)hepta-2,4-dienoate d'éthyle, on obtient 350 mg (64%) de (4E,6E)-7-(5-hydroxy-2-méthoxyphényl)-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol sous forme d'une huile.

f) (4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-benzoyloxyméthyl-benzyloxy)-2-methoxy-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol

De manière analogue à l'exemple 89 (g), par réaction de 350 mg (1,2 mmol) du produit
5 précédent avec 630 mg (1,44 mmol) de bromure de (3,4-bis-benzoyloxyméthyl)-benzyle, on obtient 581 mg (75%) de produit attendu.

g) (4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-2-methoxy-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol

10 581 mg de 7-[5-(3,4-Bis-benzoyloxyméthyl-benzyloxy)-2-methoxy-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol (0,89 mmol) sont dissous dans 20 mL d'une solution de carbonate de potassium 2% dans du méthanol, puis le milieu réactionnel est agité pendant 5 heures. Après traitement par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extraction avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont rassemblées, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu
15 est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile jaune est obtenue (m 284 mg; R = 72 %).

RMN ¹H (CDCl₃): 0,80 (t, 6H, J = 7,6 Hz), 0,97 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,47 (q, 4H, J = 7,6 Hz), 2,41 (q, 2H, J = 7,4 Hz), 3,25 (bs, 1H), 3,35 (bs, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,71 (s, 4H), 5,05 (s, 2H), 5,60 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 5,94 (dd, 1H, J₁ = 15,3 Hz, J₂ = 10,7 Hz), 6,14 (d, 1H, J = 10,7
20 Hz), 6,67-6,88 (m, 3H), 7,34-7,56 (m, 3H).

EXEMPLE 92

(4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-2-méthyl-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol

25 De manière analogue à l'exemple 91, à partir de 5-hydroxy-2-méthyl benzaldéhyde, le (4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-2-méthyl-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol est obtenu sous forme d'une huile claire.

RMN ¹H (CDCl₃): 0,83-0,97 (m, 9H), 1,60 (q, 4H, J = 7,6 Hz), 2,20 (s, 3H), 2,49 (q, 2H, J = 7,4 Hz), 2,83 (bs, 2H), 3,10 (bs, 1H), 4,75 (s, 4H), 5,03 (s, 2H), 5,65 (d, 1H, J = 15,3 Hz),
30 5,87 (d, 1H, J = 11 Hz), 6,58 (dd, 1H, J₁ = 15,3 Hz, J₂ = 11 Hz), 6,74-6,81 (m, 2H), 7,06-7,09 (m, 1H), 7,36-7,43 (m, 3H).

EXEMPLE 93

(4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-5-methoxy-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol

De manière analogue aux exemples 91(c-g), à partir de (3-méthoxy-5-méthoxyméthoxyphényl)éthanone, le (4E,6E)- 7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-5-methoxy-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol est obtenu sous forme d' une huile claire.

RMN ¹H (CDCl₃): 0,87 (t, 6H, J = 7,6 Hz), 1,60 (q, 4H, J = 7,6 Hz), 2,16 (m, 3H), 2,88 (bs, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,76 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 5,78 (d, 1H, J = 15 Hz), 6,44-6,68 (m, 5H), 7,33-7,45 (m, 3H).

EXEMPLE 94

(4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-2-methoxy-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol

De manière analogue à l'exemple 91, à partir de 3-hydroxy-2-méthoxy benzaldéhyde, le (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-2-methoxy-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol est obtenu sous forme d'une huile claire.

RMN ¹H (CDCl₃): 0,90-1,01 (m, 9H), 1,61 (q, 4H, J = 7,6 Hz), 2,66 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 2,75 (bs, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,78 (s, 4H), 5,12 (s, 2H), 5,68 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,09 (d, 1H, J = 11 Hz), 6,62 (dd, 1H, J₁ = 15,3 Hz, J₂ = 11 Hz), 6,77-6,96 (m, 3H), 7,40-7,46 (m, 3H).

EXEMPLE 95

(4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-4-methyl-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol

De manière analogue aux exemples 91(c-g), à partir de (3-méthoxyméthoxy-4-méthylphényl)éthanone, le (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-4-methyl-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol est obtenu sous forme d' une huile claire.

RMN ¹H (CDCl₃): 0,90 (t, 6H, J = 7,5 Hz), 1,49 (bs, 1H), 1,60 (q, 4H, J = 7,5 Hz), 2,04 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,08 (bs, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,76 (d, 1H, J = 15 Hz), 6,41 (d, 1H, 10,9 Hz), 6,62 (dd, 1H, J₁ = 15 Hz, J₂ = 10,9 Hz), 6,96-6,99 (m, 2H), 7,11 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,35-7,45 (m, 3H).

EXEMPLE 96

1-[3-(3,4)-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy]-phenyl]ethanone O-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-oxime

a) 1-(3-Methoxymethoxy-phenyl)-ethanone oxime

5 360 mg (2 mmol) de 1-(3-Methoxymethoxy-phenyl)-ethanone sont dissous dans 30 mL d'éthanol anhydre. 417 mg (6 mmol) de chlorhydrate d'hydroxylamine sont additionnés, suivis par 6 mL d'une solution 1N d'hydroxyde de sodium. Le mélange est chauffé à reflux pendant 2 heures, puis le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans un mélange d'éther éthylique et d'une solution de chlorure d'ammonium. Après
10 extraction à l'éther, les phases organiques sont rassemblées, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile jaune est obtenue (m = 342 mg ; R = 88 %).

b) 1-(3-Methoxymethoxy-phenyl)-ethanone O-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-oxime

15 330 mg de 1-(3-Methoxymethoxy-phenyl)-ethanone oxime (1,7 mmol) sont dissous dans 10 mL de THF anhydre. 180 mg (1,87 mmol) de tert-butylate de sodium sont alors ajoutés, et le mélange est agité pendant 1 heure. 690 L (7,6 mmol) d'oxyde d'isobutylène sont alors additionnés, et le mélange est chauffé à reflux pendant 15 heures. Après traitement avec de l'eau, le milieu réactionnel est extrait avec de l'éther éthylique, puis les phases organiques
20 sont rassemblées, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile jaune est obtenue (m = 215 mg ; R = 48 %)

c) 1-(3-Hydroxy-phenyl)-ethanone O-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-oxime

25 210 mg (0,78 mmol) de 1-(3-Methoxymethoxy-phenyl)-ethanone O-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-oxime sont dissous dans 10 mL de méthanol. 200 L d'acide sulfurique sont ajoutés, et le milieu réactionnel est agité pendant 18 heures à température ambiante. Après traitement à l'eau et extraction avec de l'éther éthylique, les phases organiques sont rassemblées, séchées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile jaune pâle est obtenue (m = 175 mg ; R =
30 100 %).

d) 1-[3-(3,4)-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]ethanone O -(2-hydroxy-2-méthyl-propyl)-oxime

De manière analogue aux exemples 84 b et 91 b, à partir de 170 mg (0,76 mmol) de 1-(3-Hydroxy-phenyl)-ethanone O-(2-hydroxy-2-méthyl-propyl)-oxime, on obtient 197 mg (74%) de 1-[3-(3,4)-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]ethanone O -(2-hydroxy-2-méthyl-propyl)-oxime sous forme d' une huile incolore.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,22 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 3,44 (bt, 1H), 3,58 (s, 1H), 4,71 (t, 4H, J = 5,6 Hz), 5,15 (s, 2H), 6,99-7,15 (m, 3H), 7,25-7,39 (m, 4H).

10 EXEMPLE 97

1-{1-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-propoxy}-3-éthyl-pentan-3-ol

a) 1-(3-Methoxymethoxy-phenyl)-propan-1-ol

11,6 g (69,8 mmol) de 3-methoxymethoxybenzaldehyde sont dissous dans 40 mL de THF anhydre. Le mélange est refroidi à 0°C, puis est additionné à une solution de bromure d'éthylmagnesium (139 mmol) dans 100 mL d'éther éthylique. Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante, puis agité pendant 4 heures. Après traitement par une solution de chlorure d'ammonium et extraction avec de l'éther éthylique, les phases organiques sont rassemblées, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est filtré sur une couche de silice puis de nouveau concentré, pour obtenir une huile jaune (m = 12,9 g ; R = 94 %).

b) 3-[1-(3-Methoxymethoxy-phenyl)-propoxy]-propionate d'éthyle

2,9 g (9,8 mmol) de 1-(3-Methoxymethoxy-phenyl)-propan-1-ol et 4,24 mL (39 mmol) d'acrylate d'éthyle sont dissous dans 10 mL de THF anhydre. Cette solution est alors additionnée à une suspension d'hydrure de sodium 60% (390 mg, 9,8 mmol) dans 5 mL de THF maintenue à 0°C. Le milieu est ramené à température ambiante, puis agité pendant 48 heures. Le milieu est alors traité par une solution de chlorure d'ammonium, et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane). Une huile jaune est obtenue (m = 700 mg ; R = 24 %).

c) 3-[1-(3-Hydroxy-phenyl)-propoxy]-propionate d'éthyle

1,09 g (36,8 mmol) de 3-[1-(3-Methoxymethoxy-phenyl)-propoxy]-propionate d'éthyle sont dissous dans 30 mL d'éthanol. 500 L d'acide sulfurique sont alors ajoutés, et le milieu est agité à température ambiante pendant 15 minutes. Après hydrolyse et extraction par de l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont rassemblées, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile jaune est obtenue (m = 520 mg ; R = 56 %).

d) 1-{1-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-propoxy}-3-éthyl-pentan-3-ol

De manière analogue aux exemples 84 (b, c), 520 mg de 3-[1-(3-Hydroxy-phenyl)-propoxy]-propionate d'éthyle (2,06 mmol) sont converties en 1-{1-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-propoxy}-3-éthyl-pentan-3-ol; sous forme d'une huile jaune pâle (m = 260 mg ; R = 30 %).

RMN ¹H (CDCl₃): 0,64-0,74 (m, 9H), 1,24-1,42 (m, 4H), 1,47-1,63 (m, 4H), 3,16 (bs, 3H), 3,32-3,38 (m, 2H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 6,69-6,78 (m, 3H), 7,08-7,29 (m, 4H).

EXEMPLE 98

(E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxy-méthyl)-phenyl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol

a) (E)-5-(3-Bromophenyl)-hept-4-enoate de méthyle

19,3 g (44,9 mmol) de bromure de (3-carboxypropyl)-triphenylphosphonium sont séchés sous vide pendant 1 h par chauffage à 130°C, puis ramenés à température ambiante et dissous dans 200 mL de THF anhydre. 10,1 g (89,8 mmol) de tert-butylate de potassium dans 100 mL de THF sont alors ajoutés lentement, puis le mélange rouge-orangé est agité pendant 15 minutes. Une solution de 6,4 g (29,9 mmol) de 1-(3-bromo-phenyl)-propanone dans 100 mL de THF est alors ajoutée goutte à goutte et le milieu réactionnel est agité pendant 15 heures. Après traitement par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extraction avec de l'acétate d'éthyle puis séchage et évaporation des solvants de la phase organique, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile jaune est obtenue (m = 6,2 g ; R = 74%). Ce produit est alors dissous dans 100 mL de méthanol, puis 2 mL d'acide sulfurique sont ajoutés. Le milieu réactionnel est porté à reflux, et agité pendant 2 heures. Après traitement par de l'eau, le milieu est extrait avec de l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont

réunies, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane 95 - acétate d'éthyle 5) pour obtenir l'isomère *trans* pur sous forme d'une huile jaune ($m = 6,5$ g ; $R = 74\%$ total).

5 b) (E)-7-(3-Bromophenyl)-3-éthyl-non-6-en-3-ol

6,49 g de (E)-5-(3-bromophenyl)-hept-4-enoate d'éthyle (21,8 mmol) sont dissous dans 100 mL d'éther éthylique. 29 mL d'une solution 3.0M de bromure d'éthylmagnesium (87 mmol) sont alors ajoutés goutte à goutte, et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure. Après traitement par une solution saturée de chlorure d'ammonium, 10 extraction avec de l'éther éthylique puis séchage et évaporation des solvants de la phase organique, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, une huile incolore est obtenue ($m = 6,79$ g ; $R = 97\%$).

c) [(E)-5-(3-bromophenyl)-1,1-diéthyl-hept-4-enyloxy]-triéthylsilane

15 6,79 g (20,9 mmol) de (E)-7-(3-bromophenyl)-3-éthyl-non-6-en-3-ol sont dissous dans 100 mL de dichlorométhane. 75 mg (0,6 mmol) de 4-diméthylaminopyridine et 14,5 mL de triéthylamine (104 mmol) sont ajoutés, et le milieu réactionnel est refroidi à 0°C. 11,8 mL (52 mmol) de triéthylsilyltrifluorométhanesulfonate sont additionnés goutte à goutte. Après l'addition, le milieu réactionnel est ramené à température ambiante, puis traité par de l'eau et 20 extrait avec du dichlorométhane. Après séchage et concentration sous pression réduite des phases organiques, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice; une huile jaune est obtenue ($m = 9,1$ g ; $R = 99\%$).

d) [3-((E)-1,5-diéthyl-5-triéthylsilanyloxy-hept-1-enyl)-phenyl]-méthanol

25 9,1 g (20,5 mmol) de [(E)-5-(3-bromophenyl)-1,1-diéthyl-hept-4-enyloxy]-triéthylsilane sont dissous dans 130 mL de THF anhydre, puis le mélange est refroidi à -78°C. 9,18 mL (23 mmol) d'une solution de butyllithium 2,5 M sont alors ajoutés, puis le milieu réactionnel est agité pendant 15 minutes. 1,78 mL de DMF anhydre (23 mmol) sont alors additionnés, puis le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et agité pendant 1 h. Après traitement 30 par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extraction avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont réunies, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu contenant le (E)-5-éthyl-1-éthyl-5-triéthylsilanyloxy-hept-1-enyl)-benzene-2-carbaldehyde

désiré est alors dissous dans 100 mL de méthanol anhydre, puis 760 mg (20 mmol) de borohydrure de sodium sont ajoutés en deux portions. Après 10 minutes d'agitation le milieu est traité par une solution de chlorure d'ammonium et extrait par de l'éther éthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées et concentrées sous pression réduite. Après
5 purification par chromatographie sur colonne de silice, une huile jaune est obtenue (m = 2 g ; R = 25 %).

e) 4-[3-((E)-1,5-diéthyl-triéthylsilanyloxy-hept-1-enyl)-phenylméthoxy]-phthalate de diméthyle
10 300 mg (0,77 mmol) de [3-((E)-1,5-diéthyl-5-triéthylsilanyloxy-hept-1-enyl)-phenyl]-méthanol sont dissous dans 20 mL de dichlorométhane et refroidis à 0°C. 0,16 mL (1,1 mmol) de triéthylamine sont ajoutés, suivis de 65 L de chlorure de méthylsulfonate (0,85 mmol). Après 20 minutes d'agitation, le milieu réactionnel est traité par une solution de chlorure d'ammonium et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées,
15 séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est alors dissous dans 20 mL de 2-butanone, et 244 mg de 4-hydroxyphthalate de diméthyle (1,16 mmol), 160 mg de carbonate de potassium (1,16 mmol) et 10 mg d'iodure de sodium sont ajoutés. Le mélange est chauffé à reflux pendant 6 heures, puis refroidi et filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite, puis purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile jaune est obtenue (m = 355
20 mg ; R = 79%).

f) {4-[3-((E)-1,5-Diéthyl-5-triéthylsilanoxy-hept-1-enyl)-phenoxy-méthyl]-2-hydroxyméthyl-phenyl}méthanol
1,28 g (2,2 mmol) de 4-[3-((E)-1,5-diéthyl-5-hydroxy-hept-1-enyl)-phenylméthoxy]-phthalate
25 de diméthyle sont dissous dans 40 mL d'éther éthylique anhydre. 200 mg (5,3 mmol) d'hydruure double de lithium et d'aluminium sont additionnés, et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 minutes. 200 L d'eau, 200 L de NaOH 15% et 600 L d'eau sont alors ajoutés lentement et le milieu est filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite, puis le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle 70
30 -heptane 30). Une huile incolore est obtenue (m = 1,03 mg ; R = 89%).

g) (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxy-méthyl)-phenyl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol

1,03 g (1,96 mmol) de {4-[3-((E)-1,5-Diéthyl-5-triéthylsilanoxy-hept-1-enyl)-phenoxy-méthyl]-2-hydroxyméthyl-phenyl}méthanol sont dissous dans 30 mL de THF. 3,9 mL (3,9 mmol) d'une solution de fluorure de tetrabutylammonium (1 M dans le THF) sont additionnés et le milieu réactionnel est chauffé à 60°C pendant 3 heures. Après traitement par
5 une solution de chlorure d'ammonium et extraction avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont rassemblées, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile incolore est obtenue (m = 198 mg ; R = 24%).

RMN ¹H (CDCl₃): 0,69 (t, 6H, J = 7,6 Hz), 0,91 (t, 3H, 7,5 Hz), 1,40-1,50 (m, 6H), 2,14 (q,
10 2H, J = 7,6 Hz), 2,45 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 2,8 (bs, 1H), 3,15 (bs, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 5,57 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 6,79-6,95 (m, 2H), 7,10-7,31 (m, 5H).

EXEMPLE 99

(E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzylsulfanyl)-phenyl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol

15

a) Acide (E)-5-(3-diméthylcarbamoylsulfanyl-phenyl)-hex-4-énoïque
4 g (17,9 mmol) d'acide diméthyl-thiocarbamique S-(3-acétyl-phenyl) ester sont soumis aux mêmes conditions décrites à l'exemple 98 (a) et après chromatographie sur gel de silice, l'acide est obtenu sous forme d'huile épaisse (m = 3 g ; R = 56 %).

20

b) (E)-5-{3-[3-(4-Méthoxycarbonyl-1-méthyl-but-1-enyl)-phenyl]-disulfanyl-phenyl}-hex-4-énoate de méthyle

1,5 g d'acide (E)-5-(3-diméthylcarbamoylsulfanyl-phenyl)-hex-4-énoïque sont dissous dans 30 mL d'un mélange 1:1 d'eau et d'éthanol. 400 mg de NaOH sont ajoutés, et le milieu
25 réactionnel est chauffé à reflux pendant 18 heures. Le milieu est alors traité par une solution 1N de chlorure d'hydrogène, puis extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont alors rassemblées, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est alors dissous dans 30 mL de méthanol, et 1 mL d'acide sulfurique est ajouté. Le milieu réactionnel est alors agité à reflux pendant 15 heures, puis refroidi et traité avec de l'eau. Après extraction avec de
30 l'acétate d'éthyle, séchage et concentration des phases organiques, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice. Une huile jaune est obtenue (m = 360 mg ; R = 30 %).

c) (E)-5-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzylsulfanyl)-phenyl]-hex-4-enoate de méthyle
200 mg (0,4 mmol) de (E)-5-[3-[3-(4-méthoxycarbonyl-1-méthyl-but-1-enyl)-
phenyldisulfanyl]-phenyl]-hex-4-enoate de méthyle et 370 mg (0,84 mmol) de 4-
5 bromométhyl-phthalate de diméthyle sont dissous dans 10 mL de dichlorométhane. 140 mg
(2,1 mmol) de poudre de zinc sont alors additionnés et 100 mL d'acide acétique sont ajoutés. Le
milieu réactionnel est alors agité pendant 24 heures à température ambiante, puis traité avec
de l'eau et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées
et concentrées sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur gel de silice,
10 une huile jaune est obtenue (m = 100 mg ; R = 40 %).

d) (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzylsulfanyl)-phenyl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol

De manière analogue à l'exemple 84 (c), 140 mg (0,24 mmol) de (E)-5-[3-(3,4-bis-
hydroxyméthyl-benzylsulfanyl)-phenyl]-hex-4-enoate de méthyle sont traités avec 1 mL (2
15 mmol) d'une solution de chlorure d'éthylmagnésium. Après purification sur colonne de silice,
une huile incolore est obtenue (m = 70 mg ; R = 70 %)

RMN ¹H (DMSO): 0,84 (t, 6H, J = 7,3 Hz), 1,37-1,48 (m, 6H), 1,98 (s, 3H), 2,14-2,19 (m,
2H), 3,94 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,53 (t, 4H, J = 5,2 Hz), 5,08 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 5,14 (t, 1H, J
= 5,2 Hz), 5,83 (t, 1H), 7,20-7,48 (m, 7H).

20

EXEMPLE 100

(E)-7-[3-[(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyl)-méthylamino]-phenyl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol

a) 4-({Méthoxycarbonyl-[3-(2-méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-phenyl]-amino}-méthyl)-phthalate
25 de diméthyle

4 g (22,3 mmol) de 3-(2-méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-phenylamine sont dissous dans 30
mL de toluène anhydre. 1,85 mL (24 mmol) de chloroformate de méthyle et 1,57 g (24 mmol)
de poudre de zinc sont suspendus dans 30 mL de toluène et agités à température ambiante.

La solution précédemment préparée est alors ajoutée goutte à goutte par
30 l'intermédiaire d'une canule, puis le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure. Le milieu
réactionnel est alors filtré et le résidu solide rincé avec de l'acétate d'éthyle. Les phases
organiques sont lavées avec une solution saturée de bicarbonate de sodium puis séchées et

concentrées sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 50 mL de DMF anhydre et le mélange est refroidi à 0°C. 1,04 g (24 mmol) d'hydru de sodium sont alors ajoutés et l'agitation est poursuivie pendant 30 minutes. Une solution de 4-bromométhyl-phthalate de diméthyle (26 mmol) dans 10 mL de DMF est alors ajoutée, le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures puis traité par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extraite à l'éther. Les phases organiques sont rassemblées, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile jaune est obtenue (m = 6,5 g ; R = 67 %).

10 b) 1-{3-[(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyl)-méthyl-amino]-phényl}-éthanone

6,5 g de 4-({methoxycarbonyl-[3-(2-méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-phényl]-amino}-méthyl)-phthalate de diméthyle (14,6 mmol) sont dissous dans 200 mL de THF anhydre et le mélange est refroidi à 0°C. 2,8 g (74 mmol) d'hydru double de lithium et d'aluminium sont ajoutés en trois portions et le mélange est chauffé à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est traité successivement par 2,8 mL d'eau, 2,8 mL de NaOH 15% et 8,4 mL d'eau. Le milieu est dilué par 200 mL d'éther éthylique, agité pendant 1 heure, puis filtré. Le filtrat est évaporé sous pression réduite et le résidu est dissous dans 100 mL de méthanol. 5 g de gel de silice sont ajoutés, ainsi que 100 mL d'acide sulfurique, et le milieu réactionnel est agité pendant 24 heures puis filtré, rincé avec une solution 0,5 M de NaOH. La phase organique est séchée et concentrée sous pression réduite. Une huile incolore est obtenue (m = 3,98 mg ; R = 91 %).

c) 1-(3-{[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-benzyl]-méthyl-amino}-phényl)-éthanone

25 3,89 g (13 mmol) de 1-{3-[(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyl)-méthyl-amino]-phényl}-éthanone sont dissous dans 20 mL de DMF anhydre. Le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane (4,7 g ; 31 mmol) est additionné puis 2,48 g (36,4 mmol) d'imidazole sont ajoutés. Le milieu est agité à température ambiante pendant 4 heures, puis dilué par 100 mL d'éther éthylique et filtré. Le filtrat est lavé par une solution de chlorure d'ammonium puis par de l'eau, et la phase organique est séchée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, pour obtenir une huile incolore très épaisse (m = 5,83 g ; R = 85 %).

d) Acide (E)-5-{3-[(3,4-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-benzyl)-methyl amino]-phenyl}-hex-4-énoïque

2,85 g (6,6 mmol) de bromure de (3-carboxypropyl)-triphénylphosphonium sont
5 séchés sous vide à 130°C pendant 1 heure puis dissous dans 50 mL de THF anhydre. 1,48 g
(13,3 mmol) de *tert*-butylate de potassium sont additionnés et le mélange rouge-orangé est
agité pendant 15 minutes.

1 g (1,9 mmol) de 1-(3-{[3,4-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-benzyl]-
methyl-amino}-phenyl)-éthanone est dissous dans 10 mL de THF et ajouté goutte à goutte à la
10 suspension précédente. Le milieu est alors agité pendant 5 heures puis traité par une solution
1N d'acide chlorhydrique et extrait avec de l'éther éthylique. Les phases organiques sont
séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur
colonne de silice. Une huile incolore est obtenue (m = 570 mg ; R = 49 %).

15 e) (E)-7-{3-[(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyl)-méthylamino]-phényl}-3-éthyl-oct-6-en-3-ol
550 mg (0,9 mmol) d'acide (E)-5-{3-[(3,4-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-
benzyl)-methyl amino]-phenyl}-hex-4-énoïque sont dissous dans 20 mL de méthanol anhydre
puis 0,5 mL d'acide sulfurique sont ajoutés et le mélange est chauffé à reflux pendant 24
heures. Le milieu réactionnel est alors traité avec de l'eau et extrait avec du dichlorométhane.

20 Les phases organiques sont

séchées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 10 mL de THF et
traité par 1,5 mL (4,5 mmol) d'une solution de bromure d'éthylmagnésium. Le milieu
réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure puis traité par une solution de
chlorure d'ammonium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées
25 et concentrées sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de
silice. Une huile incolore est obtenue (m = 277 mg ; R = 71 %).

RMN ¹H (DMSO): 0,66 (t, 6H, J = 7,3 Hz), 1,19-1,28 (m, 6H), 1,76 (s, 3H), 1,90-2,00 (m,
2H), 3,21 (s, 3H), 4,09 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 4,37 (t, 4H, J = 5,2 Hz), 4,88 (t, 1H, J = 5,2 Hz),
4,94 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 5,60 (t, 1H), 6,05 (t, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,55 (s, 1H),
30 6,81 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,27 (s, 1H).

EXEMPLE 101

(E)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzoyloxy)-phenyl]-3-ethyl-6-methyl-hept-4-en-3-ol

a) 2-[3-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-phenyl]-2-méthyl-propionate de méthyle

5 10 g de [3-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-phenyl]-acetate de méthyle (35,6 mmol) sont dissous dans 200 mL de THF anhydre. 35,6 mL d'une solution 2,0 M de diisopropylamidure de lithium sont alors additionnés puis le milieu est agité pendant 30 minutes. 8,9 mL (142 mmol) d'iodure de méthyle sont ajoutés et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 40 heures. Après traitement par une solution de chlorure d'ammonium puis extraction avec de l'éther éthylique, les phases organiques sont rassemblées,
10 lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées et concentrées sous pression réduite. Une huile incolore est obtenue (m = 10,8 g ; R = 98 %).

b) 2-[3-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-phenyl]-2-méthyl-propan-1-ol

15 10,8 g de 2-[3-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-phenyl]-2-méthyl-propionate de méthyle (35 mmol) sont dissous dans 150 mL de THF anhydre. 4 portions de 500 mg chacune d'hydru double de lithium et d'aluminium (52,5 mmol) sont ajoutées et le milieu est agité à température ambiante pendant 3 heures. Après traitement, successivement, par 2 mL d'eau, 2 mL de NaOH 15% puis 6 mL d'eau, le milieu réactionnel est dilué par addition de 200 mL
20 d'éther éthylique puis filtré, et le filtrat concentré sous pression réduite. Une hule incolore est obtenue (m = 9,7 g ; R = 99 %).

c) (E)-4-[3-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-phenyl]-4-méthyl-pent-2-enoate d'éthyle

4,04 mL (43,3 mmol) de chlorure d'oxalyle sont dissous dans 150 mL de dichlorométhane
25 puis le mélange est refroidi à -78°C. Une solution de 6,58 mL (92,7 mmol) de DMSO dans 20 mL de dichlororméthane est alors additionnée lentement. Lorsque l'évolution de gaz est achevée (après environ 15 minutes), une solution de 6,5 g (23,1 mmol) de 2-[3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-phenyl]-2-méthyl-propan-1-ol et de 3,3 mL de triéthylamine (23 mmol) dans 50 mL de dichlorométhane est additionnée goutte à goutte. Après 20 minutes, 22,5 mL
30 (162 mmol) de triéthylamine sont ajoutés puis le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et agité pendant 1 heure. Le milieu est alors traité avec une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extrait avec de l'éther éthylique. La phase organique est lavée à

l'eau, séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est ensuite dissous dans 100 mL de THF anhydre.

Dans un autre ballon, 9,2 mL (46,3 mmol) de triéthylphosphonoacétate sont dissous dans 100 mL de THF anhydre, puis le mélange est refroidi à 0°C. 22 mL (44 mmol) d'une solution 2,0 M de diisopropylamidure de lithium est alors ajoutée et le milieu est agité à 0°C pendant 30 minutes. La solution préparée précédemment est alors ajoutée à l'aide d'une canule et le milieu réactionnel est ramené à température ambiante puis agité pendant 15 heures. Après traitement par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extraction avec de l'éther éthylique, les phases organiques sont rassemblées, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile incolore est obtenue (m = 6,28 g ; R = 78%).

d) (E)-4-(3-Hydroxy-phenyl)-4-methyl-pent-2-enoate d'éthyle

400 mg (1,14 mmol) de (E)-4-[3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenyl]-4-methyl-pent-2-enoate d'éthyle est dissous dans 20 mL de THF anhydre, puis 1,5 mL d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium (1M dans le THF) (1,5 mmol) est additionné. Le milieu réactionnel est immédiatement concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie. Une huile incolore est obtenue (m = 262 mg ; R = 98%).

e) (E)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-ethyl-6-methyl-hept-4-en-3-ol

De manière analogue à l'exemple 84 (b, c), à partir de 262 mg de (E)-4-(3-Hydroxy-phenyl)-4-methyl-pent-2-enoate d'éthyle (1,12 mmol), on obtient le (E)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-ethyl-6-methyl-hept-4-en-3-ol sous la forme d'une huile incolore (m = 355 mg ; R = 79 %).

RMN ¹H (DMSO): 0,71 (t, 6H, J = 7,3 Hz), 1,25 (s, 6H), 1,36 (q, 4H, J = 7,3 Hz), 4,03 (s, 1H), 4,47 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 4,96 (s, 2H), 5,02 (t, 1H, J = 4,7 Hz), 5,06 (t, 1H, J = 4,7 Hz), 5,23 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 5,64 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 6,72-6,87 (m, 3H), 7,13 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,22 (d, 1H, 7,7 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,40 (s, 1H).

EXEMPLE 102

7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-ethyl-7-methyl-octan-3-ol

a) 4-[3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenyl]-4-methyl-pentan-1-ol

6,15g (17,6 mmol) de (E)-4-[3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenyl]-4-methyl-pent-2-enoate d'éthyle (101 c) sont dissous dans 150 mL de méthanol anhydre et le mélange est refroidi à 0°C. 1,28 g (52,8 mmol) de copeaux de magnésium sont ajoutés et le milieu réactionnel est agité pendant 4 heures à 0°C. Après traitement par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extraction avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont rassemblées, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est alors dissous dans 100 mL de THF anhydre et 1 g (26,4 mmol) d'hydruure double de lithium et d'aluminium est ajouté. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le milieu est traité successivement par 1 mL d'eau, 1 mL de NaOH 15%, 3 mL d'eau et dilué par addition de 150 mL d'éther éthylique. Après filtration, le filtrat est concentré sous pression réduite. Une huile incolore est obtenue (m = 3,8 g ; R = 70 %).

b) *tert*-Butyl-[3-(4-[1,3]dithian-2-ylidene-1,1-dimethyl-butyl)-phenoxy]-dimethyl-silane

1,94 mL (22,2 mmol) de chlorure d'oxalyle sont dissous dans 100 mL de dichlorométhane, puis le mélange est refroidi à -78°C. Une solution de 3,15 mL (44,4 mmol) de DMSO dans 10 mL de dichlorométhane est alors additionnée lentement. Lorsque l'évolution de gaz est achevée (après environ 15 minutes), une solution de 3,43 g (11,1 mmol) de 4-[3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenyl]-4-methyl-pentan-1-ol et de 1,6 mL de triéthylamine (11,1 mmol) dans 50 mL de dichlorométhane est additionnée goutte à goutte. Après 20 minutes, 10,8 mL (77,7 mmol) de triéthylamine sont ajoutés, puis le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et agité pendant 1 heure. Le milieu est alors traité avec une solution saturée de chlorure d'ammonium, puis extrait avec de l'éther éthylique. La phase organique est lavée avec deux fractions de chlorure d'ammonium puis avec de l'eau, séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est ensuite dissous dans 100 mL de THF anhydre.

Dans un autre ballon, 2,31 mL (12,2 mmol) de 2-triméthylsilyl-1,3-dithiane est dissous dans 50 mL de THF anhydre et le mélange est refroidi à -78°C. 4,88 mL d'une solution 2,5 M de butyllithium (12,2 mmol) sont additionnés. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes à -78°C, puis la solution précédemment préparée est additionnée goutte à goutte. Le milieu est encore agité 4 heures à -78°C, puis ramené à température ambiante et traité par une solution de chlorure d'ammonium. Après extraction par de l'éther éthylique, les phases

organiques sont rassemblées, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile jaune est obtenue ($m = 3,54$ g ; $R = 78\%$).

- 5 c) 5-(3-Hydroxy-phenyl)-5-methyl-hexanoate de méthyle
3,4 g (8,4 mmol) de *tert*-butyl-[3-(4-[1,3]dithian-2-ylidene-1,1-dimethyl-butyl)-phenoxy]-dimethyl-silane sont dissous dans 200 mL d'acétonitrile et 50 mL d'eau. 2,1 g (21 mmol) de carbonate de calcium, puis 5 g (18,5 mmol) de dichlorure de mercure sont ajoutés. Après 48 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est traité par une solution
10 saturée de chlorure d'ammonium, puis extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, puis lavées par une solution d'acide chlorhydrique 1N et par de l'eau, et enfin séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 150 mL de méthanol, et 2 mL d'acide sulfurique sont ajoutés. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 15 heures, puis traité avec de l'eau et extrait avec de l'éther éthylique. Les phases
15 organiques sont rassemblées, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile incolore est obtenue ($m = 1,1$ g ; $R = 56\%$).

- d) 7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-ethyl-7-methyl-octan-3-ol
20 De manière analogue à l'exemple 101 (e), 1 g de 5-(3-Hydroxy-phenyl)-5-methyl-hexanoate de méthyle (4,2 mmol) sont convertis en 7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-ethyl-7-methyl-octan-3-ol, sous la forme d'un solide cristallin blanc (PF= 88-89°C ; $m = 700$ mg ; $R = 40\%$).

- RMN ^1H (DMSO): 0,50 (t, 6H, $J = 7,3$ Hz), 0,78-0,84 (m, 2H), 0,96-1,07 (m, 12H), 1,30-1,36
25 (m, 2H), 3,50 (s, 1H), 4,35 (t, 4H, $J = 4,9$ Hz), 4,86 (s, 2H), 4,90 (t, 1H, $J = 4,9$ Hz), 4,94 (t, 1H, $J = 4,9$ Hz), 6,60-6,73 (m, 3H), 7,01 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,11 (d, 1H, 7,7 Hz), 7,20 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,29 (s, 1H).

EXEMPLE 103

- 30 (E)-3-Ethyl-7-[3-(4-hydroxyméthyl-3-méthyl-phenoxy-méthyl)-phenyl]-non-6-en-3-ol
a) 4-Iodo-3-méthyl-phenol

15 g (122 mmol) de 4-hydroxy-2-méthylaniline sont dissous dans 180 mL d'acide sulfurique 20% puis le milieu réactionnel est refroidi à 0°C. Une solution de nitrite de sodium (11,3 g, 163 mmol) dans 60 mL d'eau est alors additionnée goutte à goutte puis le milieu est agité pendant 20 minutes. Cette solution est alors lentement additionnée à une solution à 0°C de CuI (32,5 g, 170 mmol) et KI (31,9 g, 193 mmol) dans 180 mL d'acide sulfurique 20%. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures, versé dans 1 L d'eau et extrait avec de l'éther éthylique. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de thiosulfate de sodium, d'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 30 – heptane 70), une huile brune est obtenue (m = 4,2 g ; R = 15 %).

b) 4-hydroxy-2-méthylbenzoate de méthyle.

4,2 g (18 mmol) de 4-Iodo-3-méthylphenol sont dissous dans 90 mL de méthanol anhydre puis placé dans un réacteur en acier. 5 mL (35 mmol) de triéthylamine et 400 mg (1,8 mmol) de diacétate de palladium sont additionnés, le milieu réactionnel est soumis à une pression de monoxyde de carbone de 3 bars et chauffé à 80 °C pendant 5 heures. Le milieu est alors ramené à pression et température ambiantes puis dissous dans du dichlorométhane et filtré sur célite. Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une poudre orange est obtenue (m = 1,8 g, R = 61%).

20

c) (E)-3-Ethyl-7-[3-(4-hydroxyméthyl-3-méthyl-phénoxyméthyl)-phényl]-non-6-en-3-ol

De manière identique aux exemples 98 e, f, g, par réaction de 4-hydroxy-2-méthylbenzoate de méthyle avec [3-((E)-5-Éthyl-1-méthyl-5-triéthylsilanyloxy-hept-1-enyl)-phényl]-méthanol (obtenu à l'exemple 98 d) puis traitement successif avec de l'hydru double de lithium et d'aluminium puis avec du fluorure de tétrabutylammonium, une huile épaisse blanche est obtenue.

RMN¹H (DMSO): 0,64 (t, 6H, J = 7,5 Hz), 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,18-1,29 (m, 6H), 1,94-2,03 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,28-2,38 (m, 2H), 3,74 (s, 1H), 4,24 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 4,73 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 4,90 (s, 2H), 5,52 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 6,60-6,65 (m, 2H), 7,03-7,17 (m, 4H), 7,26 (s, 1H).

30

EXEMPLE 104

(E)-3-Ethyl-7-[3-(3-hydroxyméthyl-4-méthyl-phenoxy)méthyl]-phenyl]-non-6-en-3-ol

a) 2-méthyl-5-nitrobenzoate de méthyle

23,2 g (88 mmol) de 2-Iodo-4-nitrotoluène sont dissous dans 400 mL de méthanol anhydre puis placé dans un réacteur en acier. 25 mL (177 mmol) de triéthylamine, 1,97 g (8,8 mmol) de diacétate de palladium et 7,3 g de diphénylphosphinopropane sont additionnés et le milieu réactionnel est soumis à une pression de monoxyde de carbone de 4 bars et chauffé à 110 °C pendant 18 heures. Le milieu est alors ramené à pression et température ambiantes, dissous dans du dichlorométhane et filtré sur célite. Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une poudre orange est obtenue (m = 6,3 g, R = 37%).

b) 3-amino-6-méthylbenzoate de méthyle

6,3 g (32 mmol) de 2-méthyl-5-nitrobenzoate de méthyle sont dissous dans 80 mL de méthanol anhydre puis transférés dans un réacteur en acier. Le mélange est dégazé avec de l'azote puis 630 mg de Pd/C (5%) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est alors soumis à une pression d'hydrogène de 4 bars et à une température de 80°C pendant 14 heures puis ramené à pression et température ambiantes et filtré. Le résidu, après évaporation, est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile brune est obtenue (m = 4,6 g, R = 86%).

c) 3-hydroxy-6-méthylbenzoate de méthyle.

4,6 g (28 mmol) de 3-amino-6-méthylbenzoate de méthyle sont dissous dans 50 mL de THF et 50 mL d'acide sulfurique 1M puis le milieu réactionnel est refroidi à 0°C. Une solution de nitrite de sodium (2,3 g, 33,6 mmol) dans 10 mL d'eau est alors additionnée goutte à goutte puis le milieu est agité pendant 20 minutes. 15 mL d'acide sulfurique pur sont alors additionnés et le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 heures, versé dans 500 mL d'eau et extrait avec de l'éther éthylique. Les phases organiques sont séchées, concentrées sous pression réduite et le résidu obtenu est dissous dans 100 mL de méthanol. 3 mL d'acide sulfurique sont ajoutés et le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 14 heures, refroidi, traité avec de l'eau et de l'éther éthylique. Après extraction avec de l'éther éthylique, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression

réduite. Après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 30 – heptane 70), une huile brune est obtenue (m = 1,2 g ; R = 25 %).

c) (E)-3-Ethyl-7-[3-(3-hydroxyméthyl-4-méthyl-phenoxy-méthyl)-phenyl]-non-6-en-3-ol

5 De manière identique aux exemples 98 e, f, g, par réaction de 3-hydroxy-6-méthylbenzoate de méthyle avec [3-((E)-5-Éthyl-1-méthyl-5-triéthylsilanyloxy-hept-1-enyl)-phenyl]-méthanol (obtenu à l'exemple 98 d) puis traitement successif avec de l'hydruire double de lithium et d'aluminium puis avec du fluorure de tétrabutylammonium, une huile incolore est obtenue.

10 RMN ¹H (DMSO): 0,73 (t, 6H, J = 7,5 Hz), 0,85 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,26-1,38 (m, 6H), 2,02-2,12 (m, 5H), 2,38-2,46 (m, 2H), 3,82 (s, 1H), 4,36 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 4,98-5,03 (m, 3H), 5,61 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,68-6,72 (m, 1H), 6,93-6,96 (m, 2H), 7,22-7,25 (m, 3H), 7,35 (s, 1H).

15 **EXEMPLE 105**

(E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl)-phenoxy-méthyl)-phenyl]- 3-ethyl-oct-6-en-3-ol

De manière analogue à l'exemple 98, le (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl)-phenoxy-méthyl)-phenyl]- 3-ethyl-oct-6-en-3-ol est obtenu sous forme d'une poudre blanche (pf = 89-91 °C).

20 RMN ¹H (DMSO): 0,67 (t, 6H, J = 7,4 Hz), 1,21-1,33 (m, 6H), 1,86 (d, 3H, J = 2,2 Hz), 1,94-2,06 (m, 2H), 3,78 (s, 1H), 4,30 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 4,40 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 4,80 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 4,95-5,00 (m, 3H), 5,70 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 6,69-6,73 (m, 1H), 6,94-6,95 (m, 1H), 7,09-7,20 (m, 4H), 7,33 (s, 1H).

25 **EXEMPLE 106**

(E)-3-Ethyl-7-[3-(3-hydroxyméthyl -phenoxy-méthyl)-phenyl]-non-6-en-3-ol

De manière identique aux exemples 98 e, f, g, par réaction de 3-hydroxybenzaldehyde avec [3-((E)-5-Éthyl-1-méthyl-5-triéthylsilanyloxy-hept-1-enyl)-phenyl]-méthanol (obtenu à l'exemple 98 d), puis traitement successif avec de l'hydruire double de lithium et d'aluminium
30 puis avec du fluorure de tétrabutylammonium, une huile incolore est obtenue.

RMN ^1H (CDCl_3): 0,88 (t, 6H, $J = 7,5$ Hz), 0,98 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 1,26 (s, 1H), 1,48-1,60 (m, 6H), 2,17-2,27 (m, 2H), 2,53 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz), 4,62 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,65 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 5H), 7,39 (s, 1H).

5 **EXEMPLE 107**

(E)-3-Ethyl-7-[3-(4-hydroxyméthyl-phenoxy-méthyl)-phenyl]-non-6-en-3-ol

De manière identique aux exemples 98 e, f, g, par réaction de 4-hydroxybenzaldehyde avec [3-((E)-5-Éthyl-1-méthyl-5-triéthylsilanyloxy-hept-1-enyl)-phenyl]-méthanol (obtenu à l'exemple 98 d), puis traitement successif avec de l'hydruire double de lithium et d'aluminium puis avec du fluorure de tétrabutylammonium, une poudre blanche (pf = 67-70 °C) est obtenue.

RMN ^1H (CDCl_3): 0,86 (t, 6H, $J = 7,5$ Hz), 0,98 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 1,26 (s, 1H), 1,47-1,60 (m, 6H), 2,17-2,27 (m, 2H), 2,53 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz), 4,66 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,65 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 6,89-7,03 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 5H), 7,40 (s, 1H).

15

EXEMPLE 108 : EXEMPLES DE FORMULATION

1) VOIE ORALE

(a) On prépare la composition suivante sous la forme d'un comprimé de 0,2 g

20	Composé de l'exemple 1	0,005 g
	Amidon pré-gélatinisé.....	0,065 g
	Cellulose microcristalline	0,075 g
	Lactose	0,050 g
	Stéarate de magnésium	0,005 g

25

Pour le traitement de l'ichtyose, on administre à un individu adulte 1 à 3 comprimés par jour pendant 1 à 12 mois selon la gravité du cas traité.

(b) On prépare une suspension buvable, destinée à être conditionnée en ampoules de 5 ml

30	Composé de l'exemple 2	0,050 mg
	Glycérine.....	0,500 g
	Sorbitol à 70 %	0,500 g

Saccharinate de sodium0,010 g
 Parahydroxybenzoate de méthyle0,040 g
 Arôme q.s.
 Eau purifiée q.s.p. 5 ml

5

Pour le traitement de l'acné, on administre à un individu adulte 1 ampoule par jour pendant 1 à 12 mois selon la gravité du cas traité.

(c) On prépare la formulation suivante destinée à être conditionnée en gélules :

10 Composé de l'exemple 40,0001 mg
 Amidon de maïs0,060 g
 Lactose q.s.p.0,300 g

Les gélules utilisées sont constituées de gélatine, d'oxyde de titane et d'un conservateur.

15 Dans le traitement du psoriasis, on administre à un individu adulte, 1 gélule par jour pendant 1 à 12 mois.

(d) On prépare la formulation suivante destinée à être conditionnée en gélules :

20 Composé de l'exemple 50,02 mg
 Cyclosporine0,050 g
 Amidon de maïs0,060 g
 Lactose q.s.p.0,300 g

Les gélules utilisées sont constituées de gélatine, d'oxyde de titane et d'un conservateur.

25 Dans le traitement du psoriasis, on administre à un individu adulte, 1 gélule par jour pendant 1 à 12 mois.

2) VOIE TOPIQUE

(a) On prépare la crème Eau-dans l'Huile non ionique suivante :

30 Composé de l'exemple 9 0,100 g
 Mélange d'alcools de lanoline émulsifs, de cires et d'huiles
 raffinés, vendu par la Société BDF sous la dénomination

"Eucérine anhydre"	39,900 g
Parahydroxybenzoate de méthyle	0,075 g
Parahydroxybenzoate de propyle	0,075 g
Eau déminéralisée stérile q.s.p.	100,000 g

5

Cette crème est appliquée sur une peau psoriatique 1 à 2 fois par jour pendant 1 à 12 mois.

(b) On prépare un gel en réalisant la formulation suivante :

10	Composé de l'exemple 18	0,001 g
	Erythromycine base	4,000 g
	Butylhydroxytoluène	0,050 g
	Hydroxypropylcellulose vendue par la société Hercules sous le nom de "KLUCEL HF"	2,000 g
15	Ethanol (à 95°) q.s.p.	100,000 g

Ce gel est appliqué sur une peau atteinte de dermatose ou une peau acnéique 1 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 semaines selon la gravité du cas traité.

20 (c) On prépare une lotion antiséborrhéique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

	Composé de l'exemple 12	0,030 g
	Propylène glycol	5,000 g
	Butylhydroxytoluène	0,100 g
25	Ethanol (à 95°) q.s.p.	100,000 g

Cette lotion est appliquée deux fois par jour sur un cuir chevelu séborrhéique et on constate une amélioration significative dans un délai compris entre 2 et 6 semaines.

30 (d) On prépare une composition cosmétique contre les effets néfastes du soleil en procédant au mélange des ingrédients suivants :

Composé de l'exemple 27	1,000 g
-------------------------------	---------

	Benzylidène camphre.....	4,000 g
	Triglycérides d'acides gras.....	31,000 g
	Monostéarate de glycérol.....	6,000 g
	Acide stéarique	2,000 g
5	Alcool cétylique.....	1,200 g
	Lanoline	4,000 g
	Conservateurs.....	0,300 g
	Propylène glycol	2,000 g
	Triéthanolamine	0,500 g
10	Parfum.....	0,400 g
	Eau déminéralisée q.s.p.	100,000 g

Cette composition est appliquée quotidiennement, elle permet de lutter contre le vieillissement photoinduit.

15

(e) On prépare la crème Huile dans l'Eau non ionique suivante :

	Composé de l'exemple 38	0,500 g
	Acide rétinolique.....	0,020 g
	Alcool cétylique.....	4,000 g
20	Monostéarate de glycérol.....	2,500 g
	Stéarate de PEG 50	2,500 g
	Beurre de Karité.....	9,200 g
	Propylène glycol	2,000 g
	Parahydroxybenzoate de méthyle	0,075 g
25	Parahydroxybenzoate de propyle.....	0,075 g
	Eau déminéralisée stérile q.s.p.....	100,000 g

Cette crème est appliquée sur une peau psoriatique 1 à 2 fois par jour pendant 30 jours pour traitement d'attaque et indéfiniment pour entretien.

30

(f) On prépare un gel topique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

	Composé de l'exemple 49	0,050 g
--	-------------------------------	---------

	Ethanol	43,000 g
	α -tocophérol	0,050 g
	Polymère carboxyvinyle vendu sous la dénomination	
	"Carbopol 941" par la société "Goodrich"	0,500 g
5	Triéthanolamine en solution aqueuse à 20 % en poids	3,800 g
	Eau 9,300 g	
	Propylène glycol qsp.....	100,000 g

Ce gel est appliqué dans le traitement de l'acné 1 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 semaines
 10 selon la gravité du cas traité.

(g) On prépare une lotion capillaire anti-chute et pour la repousse des cheveux en procédant au mélange des ingrédients suivants :

	Composé de l'exemple 33	0,05 g
15	Composé vendu sous la dénomination "Minoxidil"	1,00 g
	Propylène glycol	20,00g
	Ethanol.....	34,92 g
	Polyéthylèneglycol (masse moléculaire = 400)	40,00 g
	Butylhydroxyanisole.....	0,01 g
20	Butylhydroxytoluène	0,02 g
	Eau qsp.....	100,00 g

On applique cette lotion 1 à 2 fois par jour pendant 3 mois sur un cuir chevelu ayant subi une chute de cheveu et indéfiniment pour traitement d'entretien.

25

(h) On prépare une crème anti-acnéique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

	Composé de l'exemple 51	0,050 g
	Acide rétinoïque.....	0,010 g
	Mélange de stéarates de glycérol et de polyéthylène glycol	
30	(75 moles) vendu sous le nom de "Gelot 64" par la société	
	"GATTEFOSSE"	15,000 g
	Huile de noyau polyoxyéthylénée à 6 moles d'oxyded'éthylène	

	vendue sous le nom de "Labrafil M2130 CS" par la société	
	"GATTEFOSSE"	8,000 g
	Perhydrosqualène.....	10,000 g
	Conservateurs.....	qs
5	Polyéthylèneglycol (masse moléculaire = 400)	8,000 g
	Sel disodique de l'acide éthylène-diamine tétracétique	0,050 g
	Eau purifiée qsp	100,000 g

Cette crème est appliquée sur une peau atteinte de dermatose ou une peau acnéique 1 à 3 fois
 10 par jour pendant 6 à 12 semaines.

(i) On prépare une crème huile dans l'eau en réalisant la formulation suivante :

	Composé de l'exemple 44	0,020 g
	17-valérate de bétaméthasone	0,050 g
15	S-carboxyméthyl cystéine.....	3, 000 g
	Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène)	
	vendu sous le nom de "Myrj 52" par la société "ATLAS"	4,000 g
	Monolaurate de sorbitan, polyoxyéthylène à 20 moles d'oxyde	
	d'éthylène vendu sous le nom de "Tween 20" par la société	
20	"ATLAS"	1,800 g
	Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la	
	dénomination de "Géléol" par la société "GATTEFOSSE"	4,200 g
	Propylène glycol	10,000 g
	Butylhydroxyanisole.....	0,010 g
25	Butylhydroxytoluène	0,020 g
	Alcool cétostéarylique	6,200 g
	Conservateurs.....	q.s.
	Perhydrosqualène.....	18,000 g
	Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la	
30	dénomination de "Miglyol 812" par la société "DYNAMIT NOBEL"	4,000 g
	Triéthanolamine (99 % en poids).....	2,500 g
	Eau q.s.p.....	100,000 g

Cette crème est appliquée 2 fois par jour sur une peau atteinte de dermatose inflammatoire pendant 30 jours.

5	(j) On prépare la crème de type huile dans l'eau suivante :	
	Acide lactique	5,000 g
	Composé de l'exemple 8	0,020 g
	Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous le nom de "Myrj 52" par la société "ATLAS"	4,000 g
10	Monolaurate de sorbitan, polyoxyéthylène à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous le nom de Tween 20" par la société "ATLAS"	1,800 g
	Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "Geleol" par la société "GATTEFOSSE"	4,200 g
15	Propylène glycol	10,000 g
	Butylhydroxyanisole	0,010 g
	Butylhydroxytoluène	0,020 g
	Alcool cétostéarylique	6,200 g
	Conservateurs.....	q.s.
20	Perhydrosqualène.....	18,000 g
	Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" par la société "DYNAMIT NOBEL "	4,000 g
	Eau q.s.p.....	100,000 g

25

Cette crème est appliquée 1 fois par jour, elle aide à lutter contre le vieillissement qu'il soit photoinduit ou chronologique.

(k) On prépare l'onguent anhydre suivant :

30	Composé de l'exemple 19	5,000 g
	Huile de vaseline.....	50,00 g
	butylhydrotoluène	0,050 g

vaseline blanche..... qs 100 g

Cet onguent est appliqué 2 fois par jour sur une peau atteinte de dermatose squameuse pendant 30 jours.

5

3) VOIE INTRALESIONNELLE

(a) On prépare la composition suivante :

Composé de l'exemple 6 0,002 g
Oléate d'éthyle..... qs 10 g

10

Dans le traitement du mélanome malin, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

(b) On prépare la composition suivante :

15 Composé de l'exemple 11 0,050 g
Huile d'olive..... qs 2 g

Dans le traitement du carcinome basocellulaire, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

20

(c) On prépare la composition suivante :

Composé de l'exemple 36 0,1 mg
Huile de sésame qs 2 g

25 Dans le traitement du carcinome spinocellulaire, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

(d) On prépare la composition suivante :

30 Composé de l'exemple 24 0,001mg
Benzoate de méthyle..... qs 10 g

Dans le traitement du carcinome du colon, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

4) VOIE INTRA VEINEUSE

- 5 (a) On prépare l'émulsion lipidique injectable suivante :
- | | |
|-----------------------------------|-----------|
| Composé de l'exemple 47 | 0,001mg |
| Huile de soja | 10,000 g |
| Phospholipide d'oeuf..... | 1,200 g |
| Glycérine..... | 2,500 g |
| 10 Eau pour injectable q.s.p..... | 100,000 g |

Dans le traitement du psoriasis, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

- 15 (b) On prépare l'émulsion lipidique injectable suivante :
- | | |
|----------------------------------|-----------|
| Composé de l'exemple 13 | 0,010 g |
| Huile de coton..... | 10,000 g |
| Lécithine de soja | 0,750 g |
| Sorbitol | 5,000 g |
| 20 DL, α Tocophérol | 0,100 g |
| Eau pour injectable q.s.p..... | 100,000 g |

Dans le traitement de l'ichtyose, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

25

- (c) On prépare l'émulsion lipidique injectable suivante :
- | | |
|--------------------------------|-----------|
| Composé de l'exemple 29 | 0,001 g |
| Huile de soja | 15,000 g |
| Monoglycérides acétylés..... | 10,000 g |
| 30 Pluronic F-108 | 1,000 g |
| Glycérol | 2,500 g |
| Eau pour injectable q.s.p..... | 100,000 g |

Dans le traitement de la leucémie, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

- 5 (d) On prépare la composition micelle mixte suivante :
- | | |
|--------------------------------|-----------|
| Composé de l'exemple 22 | 0,001 g |
| Lécithine | 16,930 g |
| Acide glycocholique | 8,850 g |
| Eau pour injectable q.s.p..... | 100,000 g |

10

Dans le traitement du mélanome malin, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

- (e) On prépare la composition de cyclodextrine suivante :
- | | |
|----------------------------------|----------|
| 15 Composé de l'exemple 31 | 0,1mg |
| β cyclodextrine | 0,100 g |
| Eau pour injectable q.s.p..... | 10,000 g |

20 Dans le traitement du rejet de greffe, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

- (f) On prépare la composition de cyclodextrine suivante :
- | | |
|---|----------|
| Composé de l'exemple 4 | 0,010 g |
| 2-hydroxypropyl β cyclodextrine | 0,100 g |
| 25 Eau pour injectable q.s.p..... | 10,000 g |

Dans le traitement du cancer du rein, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

30 **EXEMPLE 109 : Exemple de test d'évaluation de l'activité biologique des composés de l'invention**

L'activité agoniste aux récepteurs de la vitamine D des composés de l'invention peut être également évaluée "in vivo" par induction de la 24-Hydroxylase chez la souris SKH. (Voorhees and al. 1997.108 : 513-518).

5 Le protocole de test utilisé est le suivant :

Des souris SKH reçoivent une application topique unique d'un composé selon l'invention en solution dans l'éthanol à des concentrations croissantes. Un volume de 50 µl du produit à tester ou du véhicule seul est appliqué sur le dos des souris à l'aide d'une pipette.

10

D'autres souris SKH reçoivent une application topique unique de 1,25 (OH)₂ vitamine D3 en solution dans l'éthanol à des concentrations croissantes. Un volume de 50 µl du produit à tester ou du véhicule seul est appliqué sur le dos des souris à l'aide d'une pipette.

15 8 heures après l'application topique, les souris sont euthanasiées, la peau traitée est prélevée et l'épiderme est séparé du derme. La quantification de l'ARNm de la 24-Hydroxylase est réalisée par PCR semi quantitative. Les résultats sont normalisés par rapport à l'expression de l'ARNm de GAPDH et les valeurs pour les différentes concentrations de 1,25 (OH)₂ vitamine D3 testées et pour les différents composés de l'invention testés sont exprimés en facteur
20 d'induction par rapport au véhicule.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Expression de l'ARNm de la 24-Hydroxylase

Composé testé	concentration % (poids/volume)	Facteur d'induction versus éthanol
1,25 (OH) ₂ vitamine D3	0,0001	6,7
1,25 (OH) ₂ vitamine D3	0,001	10,3
1,25 (OH) ₂ vitamine D3	0,01	20,1
1,25 (OH) ₂ vitamine D3	0,1	26
Exemple 4	1	11
Exemple 59	0,1	20,5
Exemple 61	1	10
Exemple 65	1	15
Exemple 68	0,1	25
Exemple 72	0,1	17
exemple 82	0,1	21

- 5 Ces résultats montrent que la 1,25 (OH)₂ vitamine D3 administrée en application topique unique induit chez la souris de façon dose-dépendante l'expression de l'ARNm de la 24 - hydroxylase dans l'épiderme.

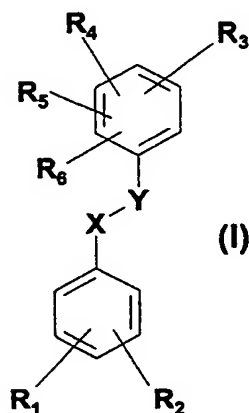
- 10 L'activité biologique des composés de l'invention est évaluée par comparaison entre les facteurs d'inductions obtenus pour les composés de l'invention et les facteurs d'inductions obtenus pour la 1,25 (OH)₂ vitamine D3.

- 15 Ainsi, le composé 6 -[3 - (3, 4 - Bis - hydroxyméthyl - benzyloxy) - phenyl] - 2 - éthyl - hepta - 3,5 - dien - 2 - ol (exemple 4) présente à la concentration de 1 % une activité comparable à celle de la 1,25 (OH)₂ vitamine D3 à 0.001 %.

REVENDICATIONS

5

1/Composés, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale (I) suivante :



10 dans laquelle:

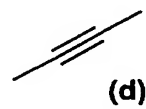
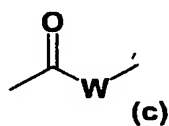
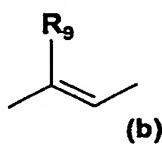
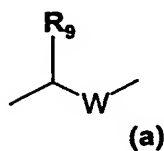
- R_1 représente un atome d'hydrogène, un radical méthyl ou un radical $-(CH_2)_n-OR_7$,

- R_2 représente un radical $-(CH_2)_n-OR_8$,

n , R_7 et R_8 ayant les significations données ci-après,

15

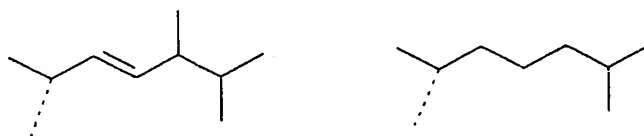
- $X-Y$ représente une liaison choisie parmi les liaisons de formules (a) à (d) suivantes pouvant être lues de gauche à droite ou inversement :



20

R₃ et W ayant les significations données ci-après,

- R₃ représente la chaîne de la vitamine D₂ ou de la Vitamine D₃,



les traits en pointillés représentent la liaison reliant la chaîne au cycle benzénique représenté sur la figure (I),

ou R₃ représente une chaîne ayant de 4 à 8 atomes de carbone substituée par un ou plusieurs groupements hydroxyles, les groupements hydroxyles pouvant être protégés sous forme d'acétoxy, de méthoxy ou d'éthoxy, de triméthylsilyloxy, de tertibutylidiméthylsilyloxy, de tétrahydropyranyloxy et éventuellement en outre :

- substituée par un ou plusieurs groupements alkyles inférieurs ou cycloalkyles et/ou

- substituée par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou

- substituée par un ou plusieurs groupements CF₃ et/ou

- dans laquelle un ou plusieurs atomes de carbone de la chaîne sont remplacés par un ou plusieurs atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, les atomes d'azote pouvant éventuellement être substitués par des radicaux alkyle inférieur et/ou

- dans laquelle une ou plusieurs liaisons simples de la chaîne sont remplacées par une ou plusieurs liaisons doubles et/ou triples,

- R₃ étant positionné sur le cycle benzénique en *para* ou *méta* de la liaison X-Y,

- R_4 , R_5 et R_6 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un atome d'halogène, un radical $-OR_{10}$, un radical polyéther, R_{10} ayant la signification donnée ci-après,

5

- n étant 0, 1 ou 2,

- R_7 et R_8 identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical acétyle, un radical triméthylsilyle, un radical tertibutyldiméthylsilyle, un radical tétrahydropyranyle,

10

- R_9 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

15

- W représente un atome d'oxygène, de soufre, un radical $-CH_2-$ ou un radical $-NH-$ pouvant éventuellement être substitué par un radical alkyle inférieur,

- R_{10} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

et les isomères optiques et géométriques desdits composés de formule (I) ainsi que leurs sels .

20

2/Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils se présentent sous forme de sels d'un acide minéral ou organique, en particulier l'acide chlorhydrique, sulfurique, acétique, fumarique, hémisuccinique, maléique et mandélique.

25

3/Composés selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés par le fait que les radicaux alkyles inférieurs sont choisis parmi les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, tertibutyle et hexyle.

30

4/Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical cycloalkyle correspond à un radical adamantyle ou un radical 1-méthylcyclohexyle.

5/Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce l'atome d'halogène correspond à un atome de fluor, de chlore ou de brome.

6/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical polyéther correspond à un radical méthoxyméthoxy, méthoxyéthoxy ou méthoxyéthoxyméthoxy.

7/Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils sont pris, seuls ou en mélanges, dans le groupe constitué par :

- 10 3-hydroxyméthyl-5-{2-[3-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-phenol,
- 3-hydroxyméthyl-5-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-phenol,
- 3-[3-(5-hydroxy-1,5-diméthyl-hexyl)-phénoxyméthyl]-5-hydroxyméthyl-phenol,
- 6-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol,
- 6-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-2-méthyl-hexan-2-ol,
- 15 6-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-phényl]-2-méthyl-heptan-2-ol,
- 7-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-phényl]-3-éthyl-octan-3-ol,
- 5-{2-[4-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol,
- 5-{2-[4-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-éthyl}-benzène-1,3 diol,
- 5-{2-[4-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]vinyl}-benzene-1,3-diol,
- 20 5-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-benzene-1,3-diol,
- 5-{2-[4-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-éthyl}-benzène-1,3-diol,
- 5-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-éthyl}-benzène-1,3-diol,
- 2-hydroxyméthyl-4-{2-[3-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-phenol,
- 2-hydroxyméthyl-4-{2-[4-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-phénol,
- 25 2-hydroxyméthyl-4-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-phénol,
- 2-hydroxyméthyl-4-{2-[4-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-phénol,
- 2-hydroxyméthyl-4-{2-[3-(5-hydroxy-5-méthyl-heptyl)-phényl]-éthyl}-phénol,
- 2-hydroxyméthyl-4-{2-[4-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-éthyl}-phénol,
- 2-hydroxyméthyl-4-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-éthyl}-phénol,
- 30 2-hydroxyméthyl-4-{2-[4-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-éthyl}-phénol,
- 2-hydroxyméthyl-5-{2-[4-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-phénol,
- 6-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phényl]-2-méthyl-heptan-2-ol,

- 4-[3-(5-hydroxy-1,5-diméthyl-hexyl)-phénoxyméthyl]-2-hydroxyméthyl-phenol,
 6-{3-[2-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-hexan-2-ol,
 7-{4-[2-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-heptan-2-ol,
 6-{4-[2-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-hexan-2-ol,
 5 5-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-1-méthyl-vinyl}-benzène-1,3-diol,
 5-{2-[3-(5-hydroxy-5-méthyl-hexyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol,
 5-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phénoxyméthyl]-benzène-1,3-diol,
 5-{2-[3-(7-hydroxy-7-méthyl-oct-1-enyl)-phényl]-vinyl}-benzene-1,3-diol,
 5-{2-[3-(7-hydroxy-7-méthyl-octyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol,
 10 4-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,2-diol,
 3-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-phénol,
 6-{3-[2-(3,5-bis-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-hexan-2-ol,
 3-{2-[3-(7-hydroxy-7-méthyl-octyl)-phényl]-vinyl}-phénol,
 7-{3-[2-(3,5-bis-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-heptan-2-ol,
 15 7-{3-[2-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-heptan-2-ol,
 7-{3-[2-(4-hydroxyméthyl-phényl)-vinyl]-phényl}-2-méthyl-heptan-2-ol,
 4-{2-[3-(7-hydroxy-7-méthyl-oct-1-enyl)-phényl]-vinyl}-benzene-1,2-diol,
 7-[3-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phényléthynyl)-phényl]-2-méthyl-heptan-2-ol,
 5-{2-[3-(6-hydroxy-6-méthyl-hept-1-enyl)-phényl]-vinyl}-benzene-1,3-diol,
 20 5-{2-[3-(7-éthyl-7-hydroxy-non-1-enyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol,
 5-{2-[3-(7-hydroxy-1-méthoxy-1,7-diméthyl-octyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol,
 5-{2-[3-(6-hydroxy-1-méthoxy-1,6-diméthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol,
 5-{2-[3-(5-hydroxy-pentyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol,
 5-{2-[3-(5-hydroxy-6-méthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol,
 25 5-{2-[3-(6-hydroxy-7-méthyl-octyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol,
 5-{2-[3-(5-hydroxy-6-méthyl-hept-1-enyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol,
 5-{2-[3-(6-hydroxy-7-méthyl-oct-1-enyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol,
 5-{2-[3-(1,6-dihydroxy-1,6-diméthyl-heptyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol,
 5-{2-[3-(6-hydroxy-1,6-diméthyl-hept-1-enyl)-phényl]-vinyl}-benzène-1,3-diol,
 30 6-[[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-méthyl-amino]-2-méthyl-hexan-2-ol,
 5-[[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-méthyl-amino]-2-méthyl-pentan-2-ol,
 6-[[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-méthyl-amino]-3-éthyl-hexan-3-ol,

- 7-{{3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl}-méthyl-amino}-3-éthyl-heptan-3-ol,
 5-{{3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl}-éthyl-amino}-2-méthyl-pentan-2-ol,
 6-{{3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl}-benzyl-amino}-3-éthyl-hexan-3-ol,
 7-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenyl)-éthyl]-phenyl}-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol,
 5 6-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenyl)-éthyl]-phenyl}-2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol,
 7-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenyl)-vinyl]-phenyl}-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol,
 6-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenyl)-vinyl]-phenyl}-2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol,
 7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenyléthynyl)-phenyl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol,
 7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)phényl]-3-éthyl-3-octanol,
 10 4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol,
 (4E,6Z)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol,
 7-[4-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)phényl]-3-éthyl-3-octanol,
 (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol,
 (4E,6Z)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol,
 15 (E)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-2-méthyl-hept-3-en-2-ol,
 (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-oct-4-en-3-ol,
 (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol,
 (Z)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol,
 (E)-8-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-2-méthyl-non-7-en-2-ol,
 20 (Z)-8-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-2-méthyl-non-7-en-2-ol,
 (E)-9-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-dec-8-en-3-ol,
 (Z)-9-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-dec-8-en-3-ol,
 8-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)phényl]-2-méthyl-2-nonanol,
 9-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-decan-3-ol,
 25 (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-oct-6-en-4-yn-3-ol,
 (3E,5E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-2,7-diméthyl-octa-3,5-dien-2-ol,
 (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxy-méthyl)-phenyl]-3-éthyl-octa-4,6-dien-3-ol,
 (3E,5E)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxy-méthyl)-phenyl]-2-méthyl-hepta-3,5-dien-2-ol,
 (Z)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol,
 30 (Z)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-2-méthyl-oct-5-en-2-ol,
 (Z)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-dec-6-en-3-ol,
 (Z)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-2-méthyl-non-5-en-2-ol,

- (Z)-8-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-non-7-en-3-ol,
 (E)-8-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-non-7-en-3-ol,
 8-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-nonan-3-ol,
 7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-2-methoxy-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol,
 5 7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-2-méthyl-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol,
 7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-5-methoxy-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol,
 7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-2-methoxy-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol,
 7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-4-méthyl-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol,
 1-[3-(3,4)-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]ethanone O -(2-hydroxy-2-méthyl-propyl)-
 10 oxime,
 1-{1-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-propoxy}-3-éthyl-pentan-3-ol,
 (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-phenyl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol,
 (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzylsulfanyl)-phenyl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol,
 (E)-7-{3-[(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyl)-méthylamino]-phenyl}-3-éthyl-oct-6-en-3-ol,
 15 (E)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-6-méthyl-hept-4-en-3-ol,
 7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-7-méthyl-octan-3-ol,
 7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3,7-diéthyl-nonan-3-ol,
 (E)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluorométhyl-oct-5-
 en-2-ol,
 20 2-{4-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-hexyl}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-
 ol,
 (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-4,4-difluoro-non-6-en-3-ol,
 7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-4,4-difluoro-7-méthyl-octan-3-ol,
 (E)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-2-méthyl-oct-5-en-3-ol,
 25 (E)-4-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-1-cyclopropyl-hex-3-en-1-ol,
 (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-4-méthyl-non-6-en-3-ol,
 (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-4-méthyl-dec-6-en-3-ol,
 (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol,
 (4E,6E)-7-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenyl)-éthyl]-phenyl}-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol,
 30 (E)-7-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenyl)-éthyl]-phenyl}-3-éthyl-non-6-en-3-ol,
 (E)-3-Ethyl-7-[3-(3-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-phenyl]-non-6-en-3-ol,
 (E)-3-Ethyl-7-[3-(4-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-phenyl]-non-6-en-3-ol,

- (E)-3-Ethyl-7-[(E)-3-(3-hydroxymethyl-4-methyl-phenoxy-methyl)-phenyl]-non-6-en-3-ol,
 (E)-3-Ethyl-7-[(E)-3-(4-hydroxymethyl-3-methyl-phenoxy-methyl)-phenyl]-non-6-en-3-ol,
 2-{4-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-4-methyl-pentyl}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol,
 5 7-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-3-ethyl-4,4-difluoro-7-methyl-octan-3-ol,
 7-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-phenyl}-3,7-diethyl-nonan-3-ol
 7-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-3-ethyl-7-methyl-octane-3,4-diol
 7-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-phenyl}-3,7-diethyl-nonane-3,4-diol
 7-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-phenyl}-3-ethyl-7-methyl-octane-3,4-diol
 10 (E)-4-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-phenyl}-1-cyclopropyl-hex-3-en-1-ol
 (4E,6E)-7-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-phenyl}-3-ethyl-4-methyl-nona-4,6-dien-3-ol
 (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-3-ethyl-4-methyl-nona-4,6-dien-3-ol
 15 (E)-3-Ethyl-7-[3-(4-hydroxymethyl-3-methyl-phenoxy-methyl)-phenyl]-non-6-en-3-ol,
 (E)-3-Ethyl-7-[3-(3-hydroxymethyl-4-methyl-phenoxy-methyl)-phenyl]-non-6-en-3-ol,
 (E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxy-methyl)-phenyl]-3-ethyl-oct-6-en-3-ol,
 (E)-3-Ethyl-7-[3-(3-hydroxymethyl-phenoxy-methyl)-phenyl]-non-6-en-3-ol,
 (E)-3-Ethyl-7-[3-(4-hydroxymethyl-phenoxy-methyl)-phenyl]-non-6-en-3-ol.
 20
- 8/ Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils présentent l'une au moins des, et de préférence toutes les, caractéristiques suivantes :
- R₁ représente le radical $-(CH_2)_nOH$,
 - R₂ représente le radical $-(CH_2)_nOH$,
 - 25 - X-Y représente une liaison de formule (a) ou (c),
 - R₃ représente une chaîne de 4 à 8 atomes de carbone substituée par au moins un radical hydroxyle et/ou un radical alkyle inférieur.
- 9/ Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications précédentes pour la
 30 fabrication d'un médicament.

10/ Utilisation d'un composé selon la revendication 9 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des affections dermatologiques liées à un désordre de la différenciation ou de la prolifération des kératinocytes ou des sébocytes notamment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les
5 acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle; d'autres types de trouble de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal); d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire
10 et/ou immuno-allergique et, notamment, toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale; des affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation; des proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale
15 telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires; d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène; du vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique, des pigmentations et les
20 kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique; des troubles de la cicatrisation ou des vergetures; des troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple ou encore l'eczéma séborrhéique; des troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies; des états cancéreux ou précancéreux de cancers présentant ou pouvant être induits par des récepteurs de
25 vitamine D, tels que, mais sans limitation, le cancer du sein, la leucémie, les syndromes myélodysplasiques et les lymphomes, les carcinomes des cellules de l'épithélium malpighien et les cancers gastro-intestinaux, les mélanomes, et l'ostéosarcome; des affections inflammatoires telles que l'arthrite ou la polyarthrite rhumatoïde; des affections d'origine virale au niveau cutané ou général; de l'alopécie de différentes origines, notamment l'alopécie due à la
30 chimiothérapie ou aux rayonnements; des affections dermatologiques ou générales à composante immunologique; des affections immunitaires, telles que les maladies auto-immunes comme le diabète sucré de type 1, la sclérose en plaques, le lupus et les affections de type lupus,

l'asthme, ou la glomérulonéphrite; des dysfonctionnements sélectifs du système immunitaire; les affections endocriniennes; des affections caractérisées par une gestion anormale du calcium intracellulaire; des carences en vitamine D et les autres affections de l'homéostasie des minéraux dans le plasma et les os, tel que le rachitisme, l'ostéomalacie, l'ostéoporose, notamment dans le cas des femmes ménopausées, l'ostéodystrophie rénale ou les troubles de la fonction parathyroïdienne.

11/Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 8.

12/Composition selon la revendication 11, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 8 est comprise entre 0,001 % et 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

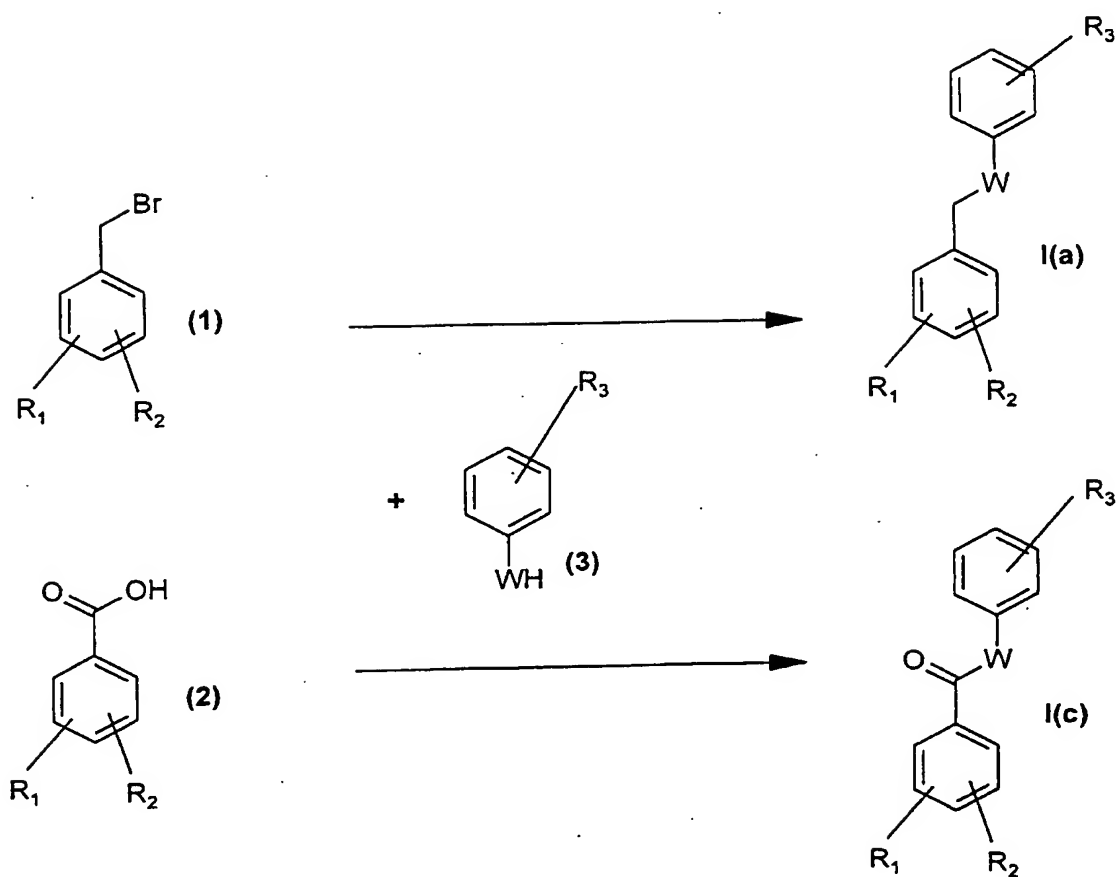
15

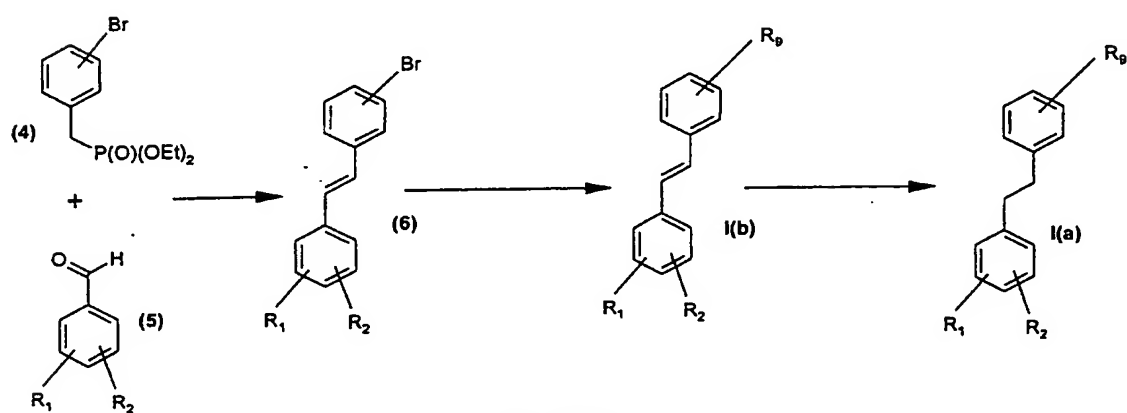
13/Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 8.

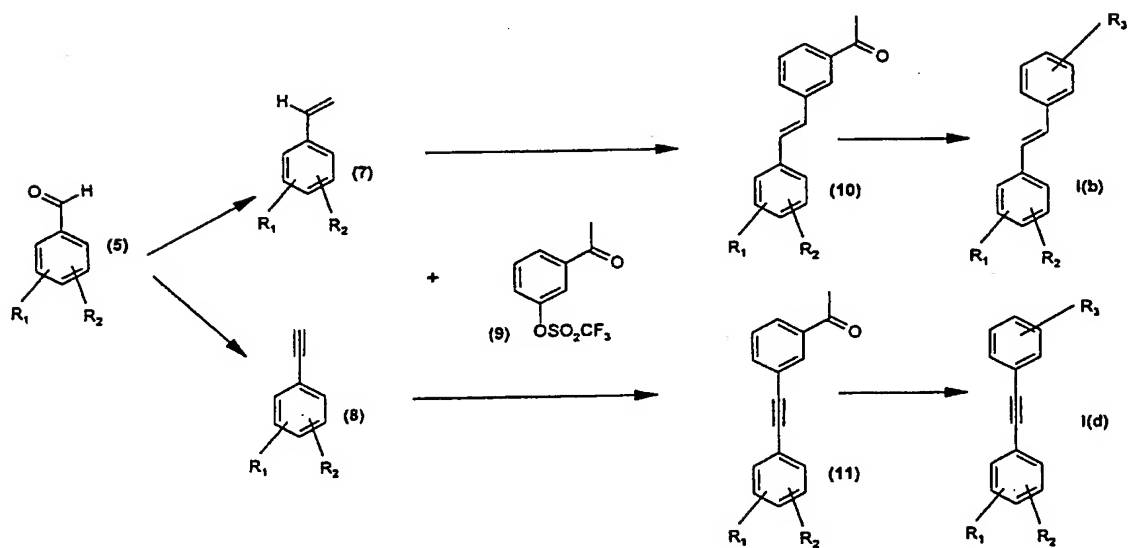
20

14/Composition selon la revendication 13, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) est comprise entre 0,001 % et 3 % en poids par rapport au poids total de la composition.

15/Utilisation d'une composition cosmétique telle que définie à l'une des revendications 13 ou 14 pour l'hygiène corporelle ou capillaire.

**FIGURE 1**

**FIGURE 2**

**FIGURE 3**



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/FR 99/02637

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C39/21 C07C33/26 C07C33/28 C07C39/15 C07C43/166
C07C43/23 C07C217/86 A61K31/05 A61K31/045 A61K31/075
A61K31/085 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 776 881 A (CIRD GALDERMA) 4 June 1997 (1997-06-04) page 2 -page 4	1,9-15
A	EP 0 850 909 A (CIRD GALDERMA) 1 July 1998 (1998-07-01) page 2 -page 4	1,9-15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 January 2000

Date of mailing of the international search report

28/01/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. S1 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 99/02637

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: not applicable
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental sheet INFORMATION FOLLOW-UP PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/02637

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: not applicable

The initial phase of the search revealed a very large number of relevant documents concerning the question of novelty. So many documents have been found that it is not possible to determine which parts of the claims(s) can be considered as defining the subject matter for which protection can be legitimately claimed (PCT Article 6). For those reasons, it is impossible to carry out any significant search on the whole scope of the claim(s). Consequently, the search was limited to the compounds illustrated by the examples.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/02637

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0776881 A	04-06-1997	FR 2741876 A	06-06-1997
		AT 187433 T	15-12-1999
		AU 693045 B	18-06-1998
		AU 7187196 A	12-06-1997
		BR 9604631 A	23-06-1998
		CA 2191790 A	02-06-1997
		DE 69605525 D	13-01-2000
		HU 9603302 A	28-05-1997
		JP 2733054 B	30-03-1998
		JP 9202744 A	05-08-1997
		NO 965102 A	02-06-1997
		NZ 299788 A	28-10-1998
		PL 317276 A	09-06-1997
		US 5877342 A	02-03-1999
EP 0850909 A	01-07-1998	FR 2757852 A	03-07-1998
		AU 699626 B	10-12-1998
		AU 4847797 A	02-07-1998
		BR 9706311 A	18-05-1999
		CA 2224528 A	30-06-1998
		JP 2962699 B	12-10-1999
		JP 10226667 A	25-08-1998
		NZ 329462 A	29-06-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den. Internationale No
PCT/FR 99/02637

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7	C07C39/21	C07C33/26	C07C33/28	C07C39/15	C07C43/166
	C07C43/23	C07C217/86	A61K31/05	A61K31/045	A61K31/075
	A61K31/085	A61K7/48			

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07C A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 776 881 A (CIRD GALDERMA) 4 juin 1997 (1997-06-04) page 2 -page 4	1,9-15
A	EP 0 850 909 A (CIRD GALDERMA) 1 juillet 1998 (1998-07-01) page 2 -page 4	1,9-15

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

20 janvier 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

28/01/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

English, R

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR 99/ 02637

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2(a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n^{os} pas d'application se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
3. ☐ Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prétaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No. PCT/FR 99 02637

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Revendications nos.: pas d'application

La phase initiale de la recherche a mis en évidence un très grand nombre de documents pertinents quant à la question de nouveauté. Tant de documents ont été trouvés qu'il est impossible de déterminer quelles parties de la/des revendication/s peuvent être considérées comme définissant la matière pour laquelle une protection pourrait être légitimement revendiquée (Article 6 PCT). Pour ces raisons, une recherche significative sur toute l'étendue de la/des revendication(s) est impossible. Par conséquent, la recherche a été limitée aux composés illustrés par les exemples.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De l'Internationale No

PCT/FR 99/02637

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0776881 A	04-06-1997	FR 2741876 A	06-06-1997
		AT 187433 T	15-12-1999
		AU 693045 B	18-06-1998
		AU 7187196 A	12-06-1997
		BR 9604631 A	23-06-1998
		CA 2191790 A	02-06-1997
		DE 69605525 D	13-01-2000
		HU 9603302 A	28-05-1997
		JP 2733054 B	30-03-1998
		JP 9202744 A	05-08-1997
		NO 965102 A	02-06-1997
		NZ 299788 A	28-10-1998
		PL 317276 A	09-06-1997
		US 5877342 A	02-03-1999
EP 0850909 A	01-07-1998	FR 2757852 A	03-07-1998
		AU 699626 B	10-12-1998
		AU 4847797 A	02-07-1998
		BR 9706311 A	18-05-1999
		CA 2224528 A	30-06-1998
		JP 2962699 B	12-10-1999
		JP 10226667 A	25-08-1998
		NZ 329462 A	29-06-1999